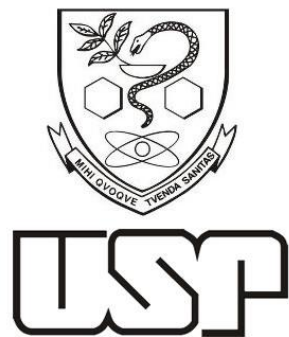


MODELAGEM MOLECULAR



João Vitor S.
Planejamento de fármacos

2024

MODELAGEM MOLECULAR

A modelagem molecular engloba todos os métodos teóricos e técnicas computacionais usados para mimetizar e estudar a estrutura e o comportamento de moléculas, desde pequenos sistemas químicos até grandes moléculas biológicas e conjuntos de materiais.

Nature. Disponível em:
<<https://www.nature.com/subjects/molecular-modelling>>. Acesso em: 20 abr. 2020. IUPAC. 1997. Disponível em:
<<http://goldbook.iupac.org/terms/view/MT06971>>. Acesso em: 20 abr. 2020.

Nature

O Computer Assisted Drug Design envolve todas as técnicas assistidas por computador usadas para descobrir, projetar e otimizar compostos biologicamente ativos para um suposto uso como fármacos.

IUPAC, 1997

Docking, QSAR, virtual screening,
etc.

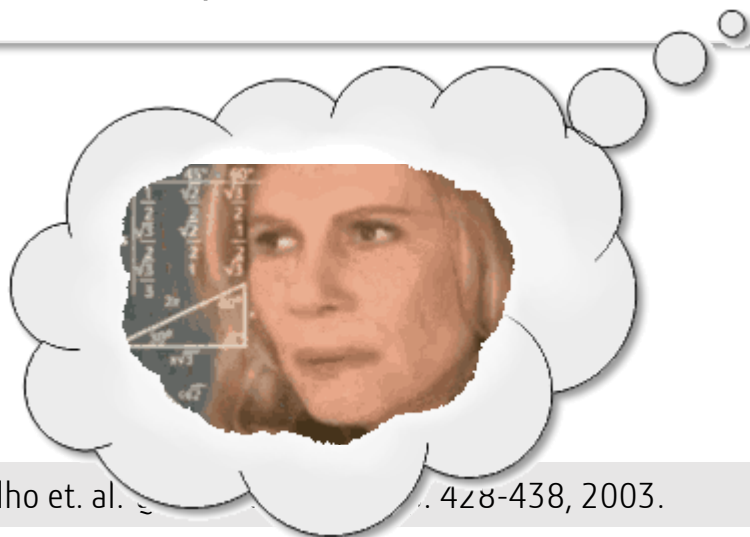
Modelagem molecular

CADD

LBDD e SBDD

MODELAGEM MOLECULAR

- Conjunto de ferramentas para avaliação alvo, ligante, sistemas, propriedades moleculares etc;
- Baseiam-se em cálculos:
 - (1) Mecânica molecular, (2) mecânica quântica: *Ab initio* e semiempíricos.



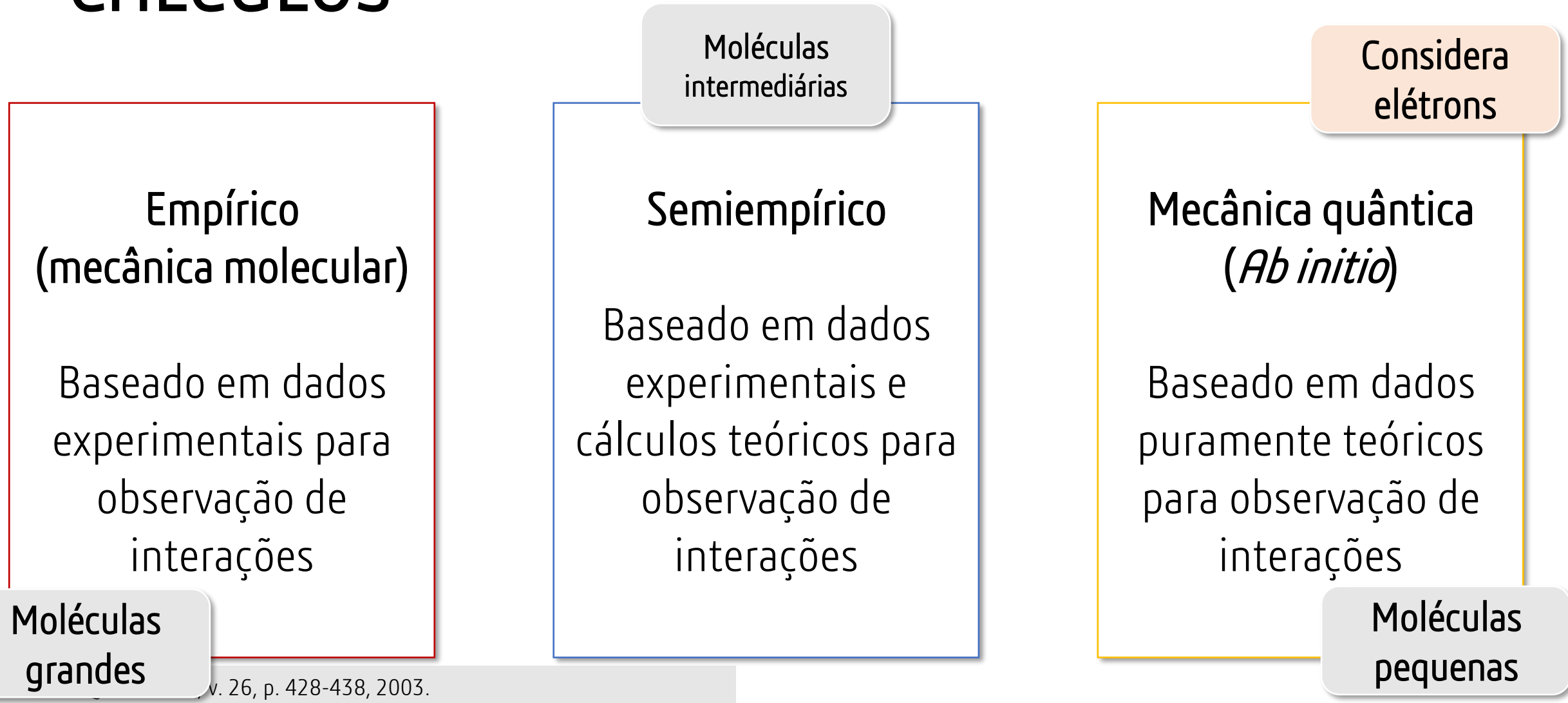
Hardwares poderosos

Cálculos matemáticos

Visualização 3D



MODELAGEM MOLECULAR: CÁLCULOS



MODELAGEM MOLECULAR: MECÂNICA MOLECULAR

Dados
experimentais

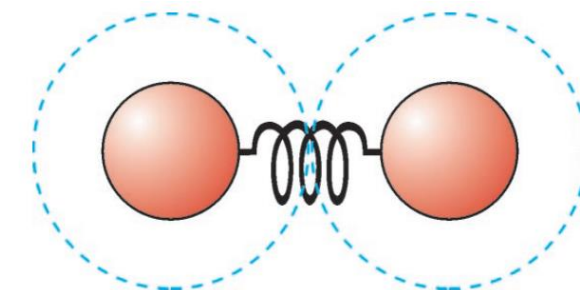
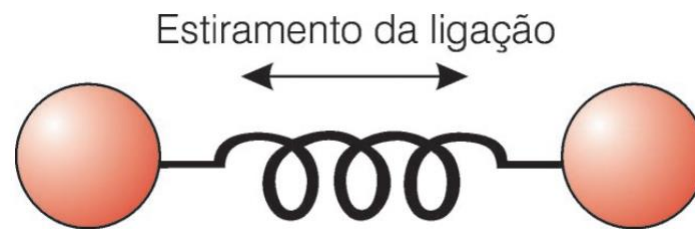
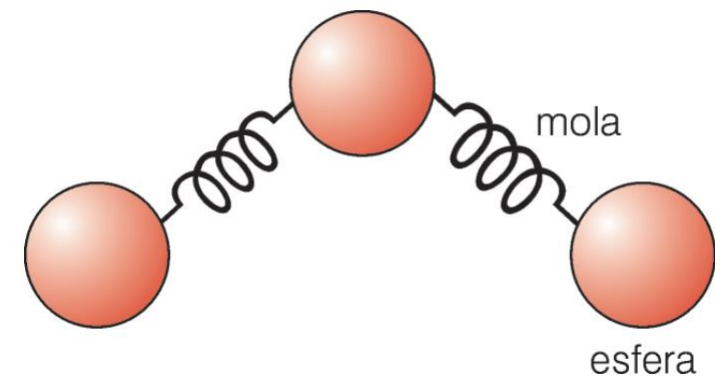


Figura 7: Interações de van der Waals.

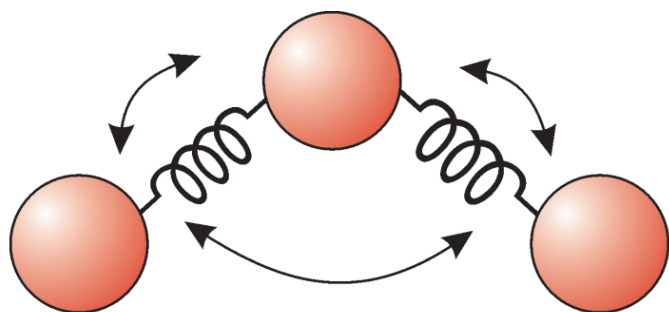


Figura 5: Deformação no ângulo de ligação.

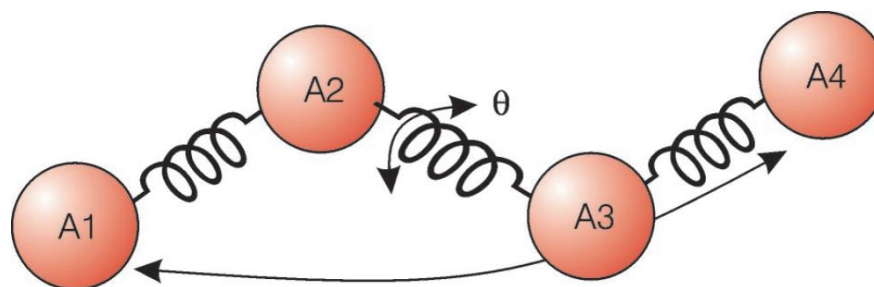


Figura 6: Ângulo de torsão (θ) com um valor de 180° .

MODELAGEM MOLECULAR: MECÂNICA MOLECULAR

Não consideram
elétrons

Campos de força: **AMBER**,
CHARM, DISCOVER, MM2/MMP2,
PCMODEL-MMX,
SYBIL

Consideram dados
espectroscópicos de
valores energéticos de
distâncias, ângulos e
interações

$$E_{\text{total}} = \sum_{\text{ligação}} k_r (r - r_0)^2 + \sum_{\text{ângulo}} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{\text{diedro}} k_\phi/2 \\ (1 + s \cdot \cos n \phi) + \sum_{i < j} (a_{ij}/r_{ij}^{12} - b_{ij}/r_{ij}^6 + q_i q_j / D \cdot r_{ij}) + \sum_{\text{ligação-H}} \\ (c_{ij}/r_{ij}^{12} - d_{ij}/r_{ij}^{10})$$

MODELAGEM MOLECULAR: SEMIEMPÍRICOS

Dados teóricos+empíricos

Levam em consideração fatores eletrônicos associados a dados experimentais. Ex: AM1 e PM3.

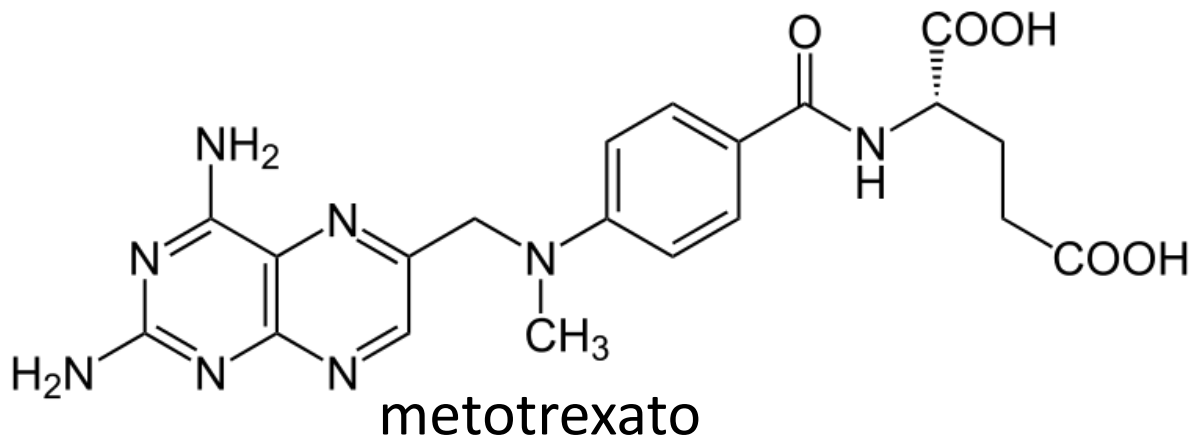


↓ custo computacional, otimiza-se tempo de cálculo. E pode ser utilizado em compostos maiores*.

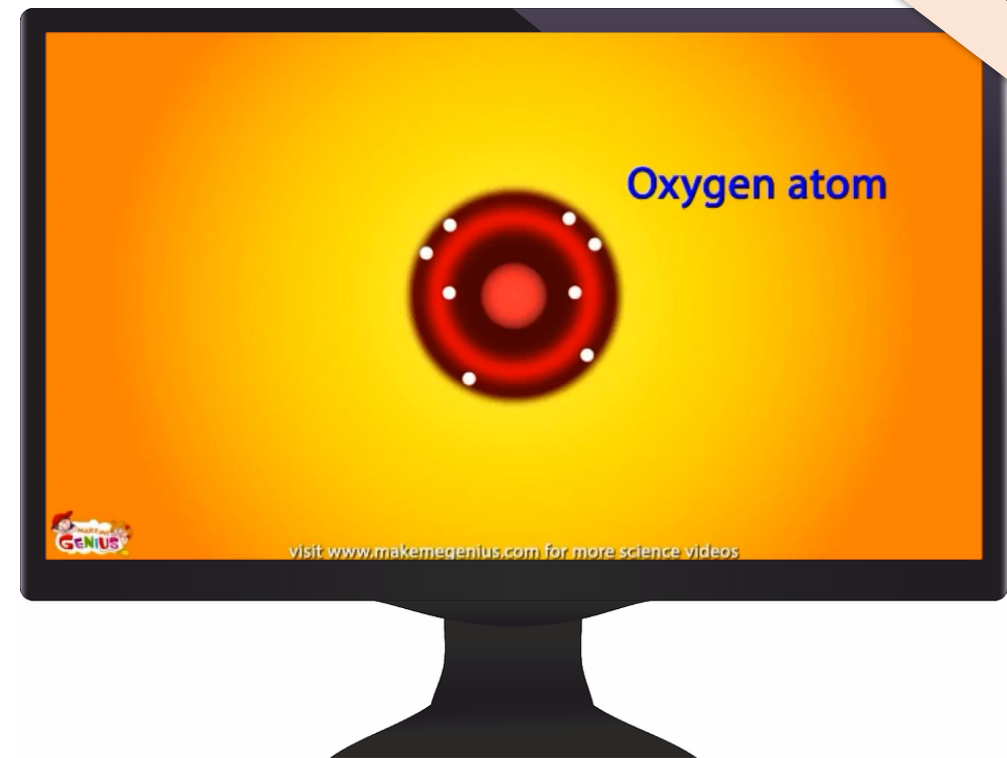
Barreiro et al. *Quím. Nova.*, v. 20, p. 1-11, 1997.
Carvalho et. al. *Quím. Nova.*, v. 26, p. 428-438, 2003.

MODELAGEM MOLECULAR: MECÂNICA QUÂNTICA *AB INITIO*

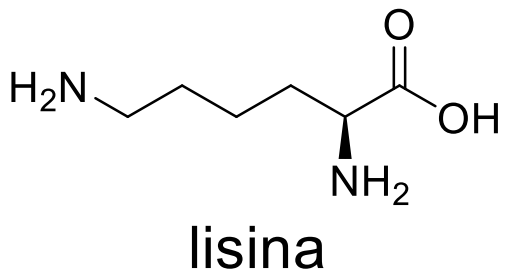
Consideram a estrutura eletrônica da molécula, ou seja, usa-se das propriedades dos elétrons para cálculos.



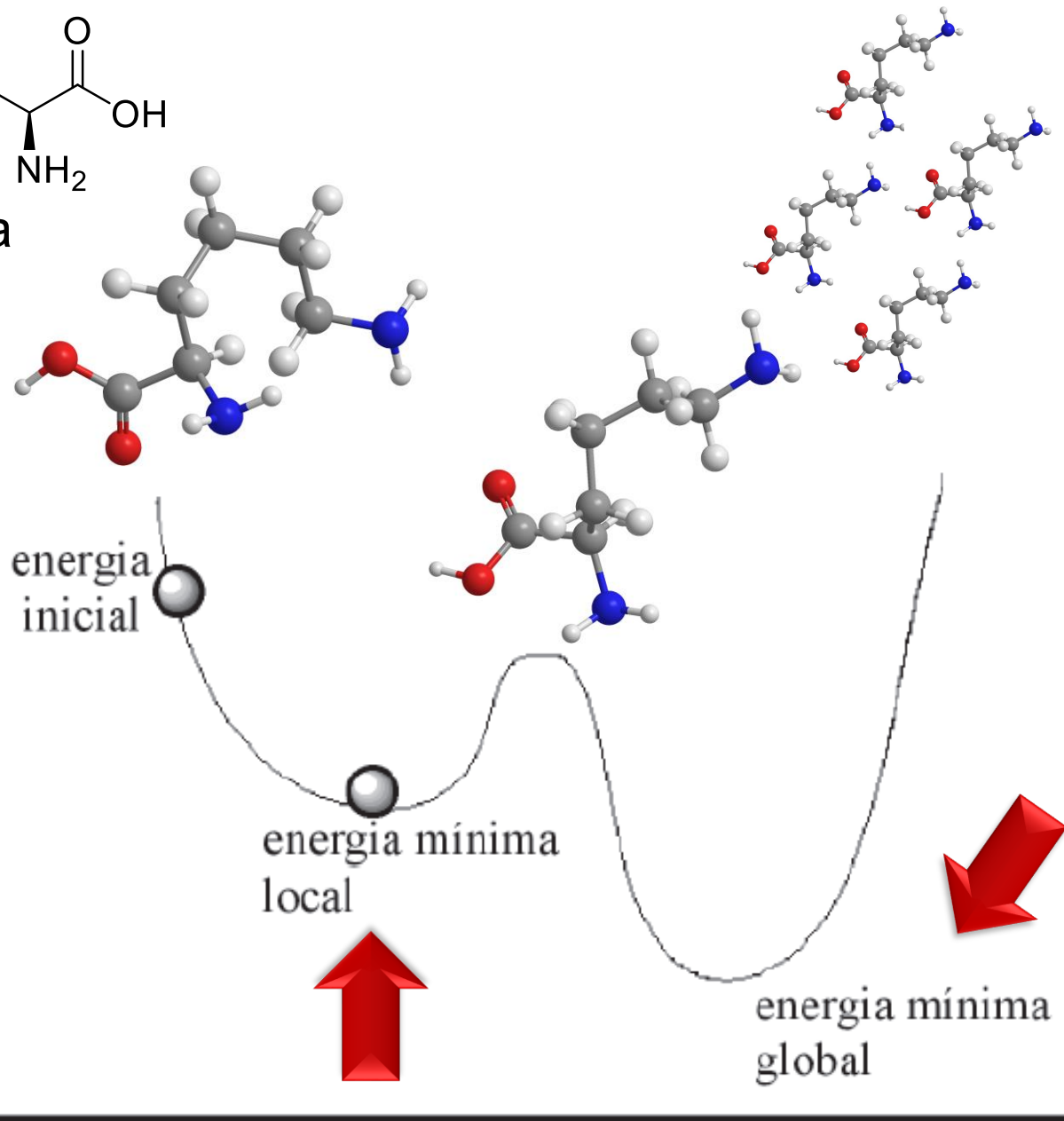
Dados teóricos



Custo computacional elevado, maior tempo para calcular. Grandes compostos podem levar a problemas computacionais.



Energia



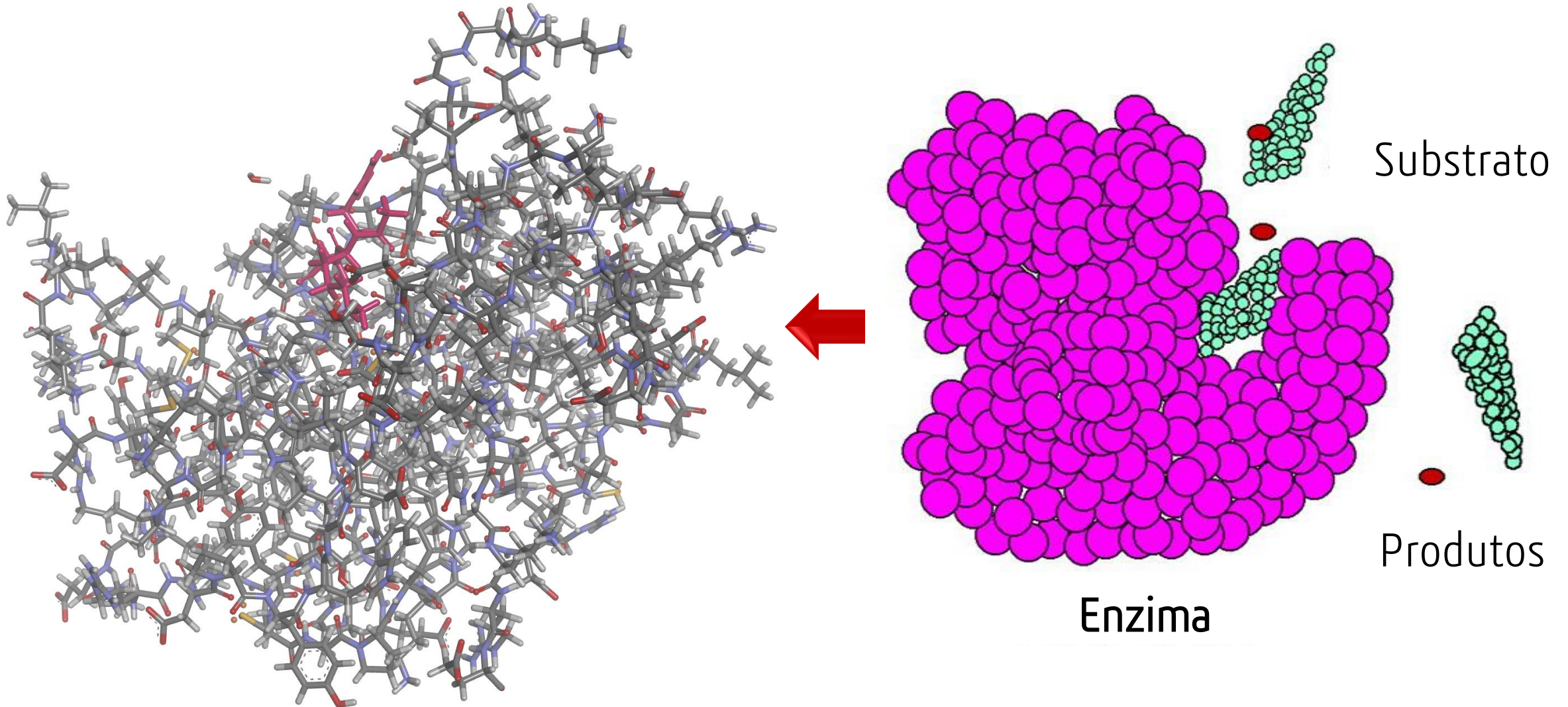
Variação conformacional

PARA QUE TODOS ESSES CÁLCULOS?

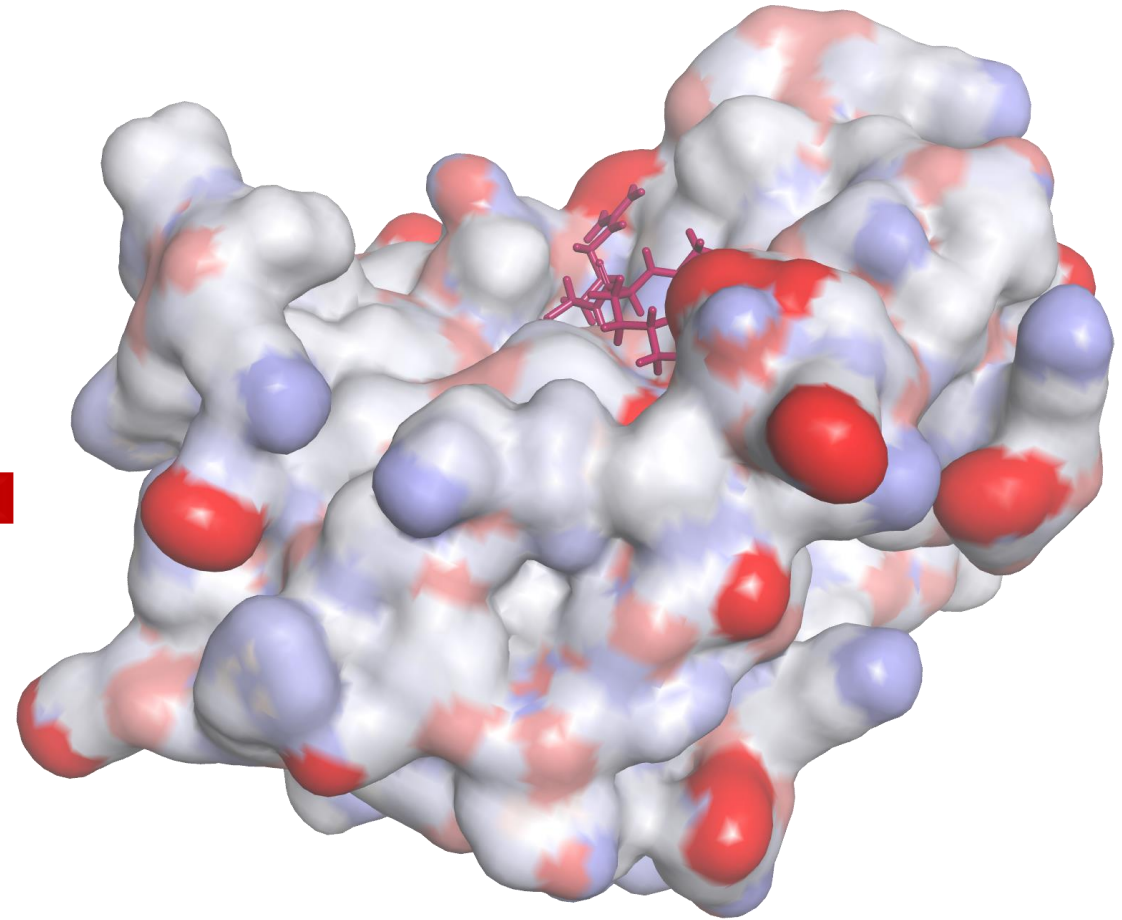
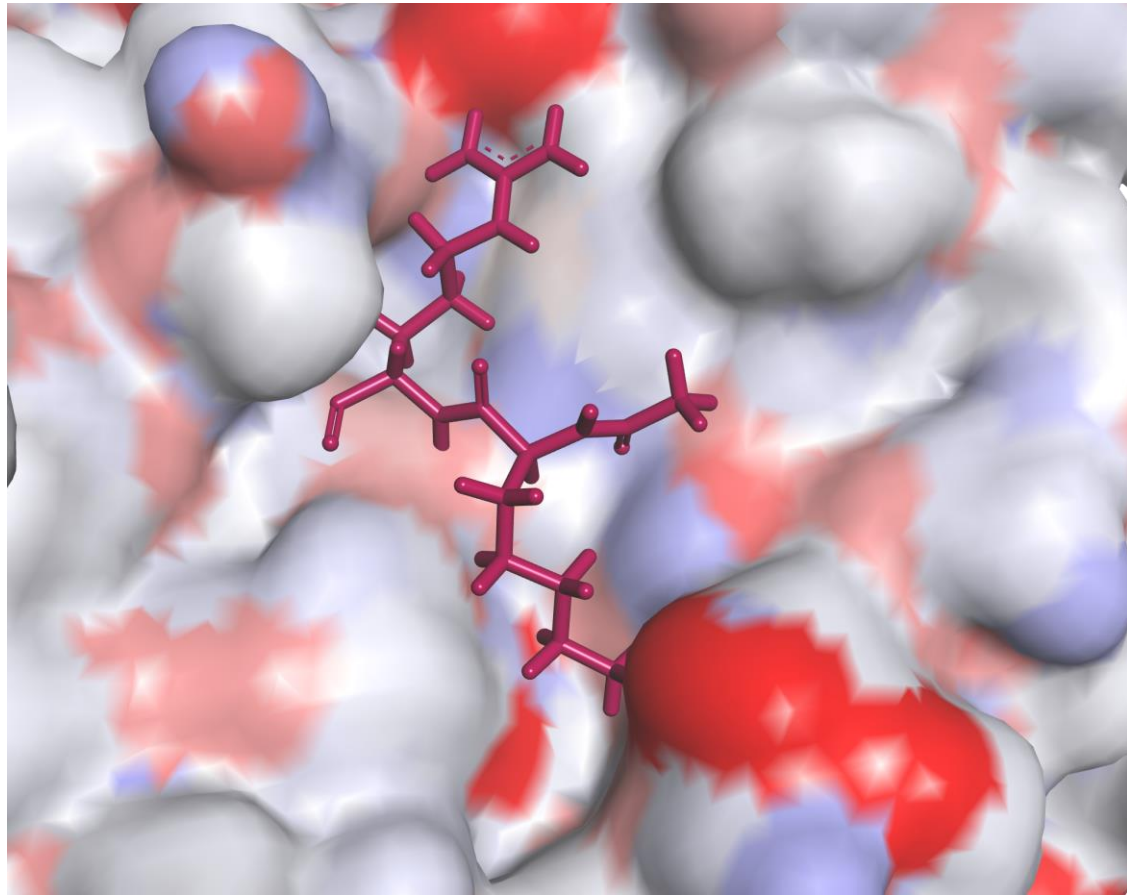
Dinâmica molecular → insere aos cálculos fatores externos, temperatura, tempo e pressão, para sobrepujar as barreiras



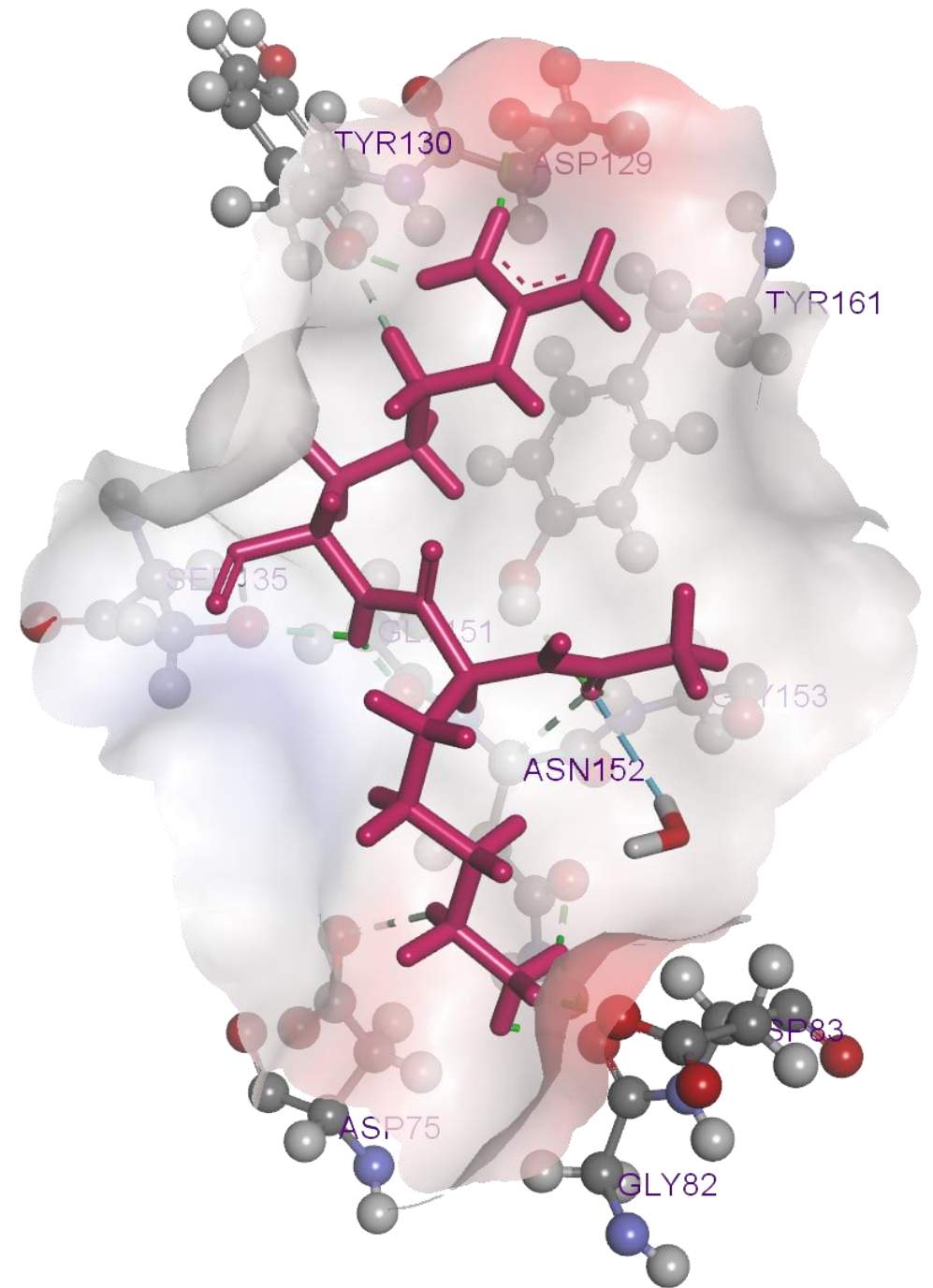
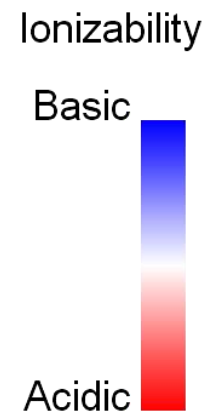
TÁ, TÁ, MAS PARA QUE SERVE TANTA COISA?



TÁ, MAS PARA QUE SERVE?

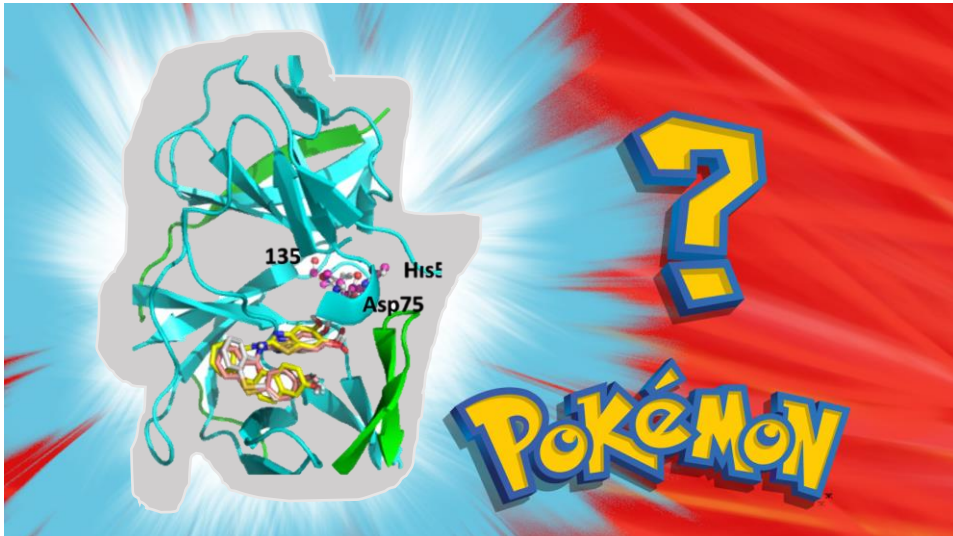


TÁ, MAS PRA QUE SERVE?

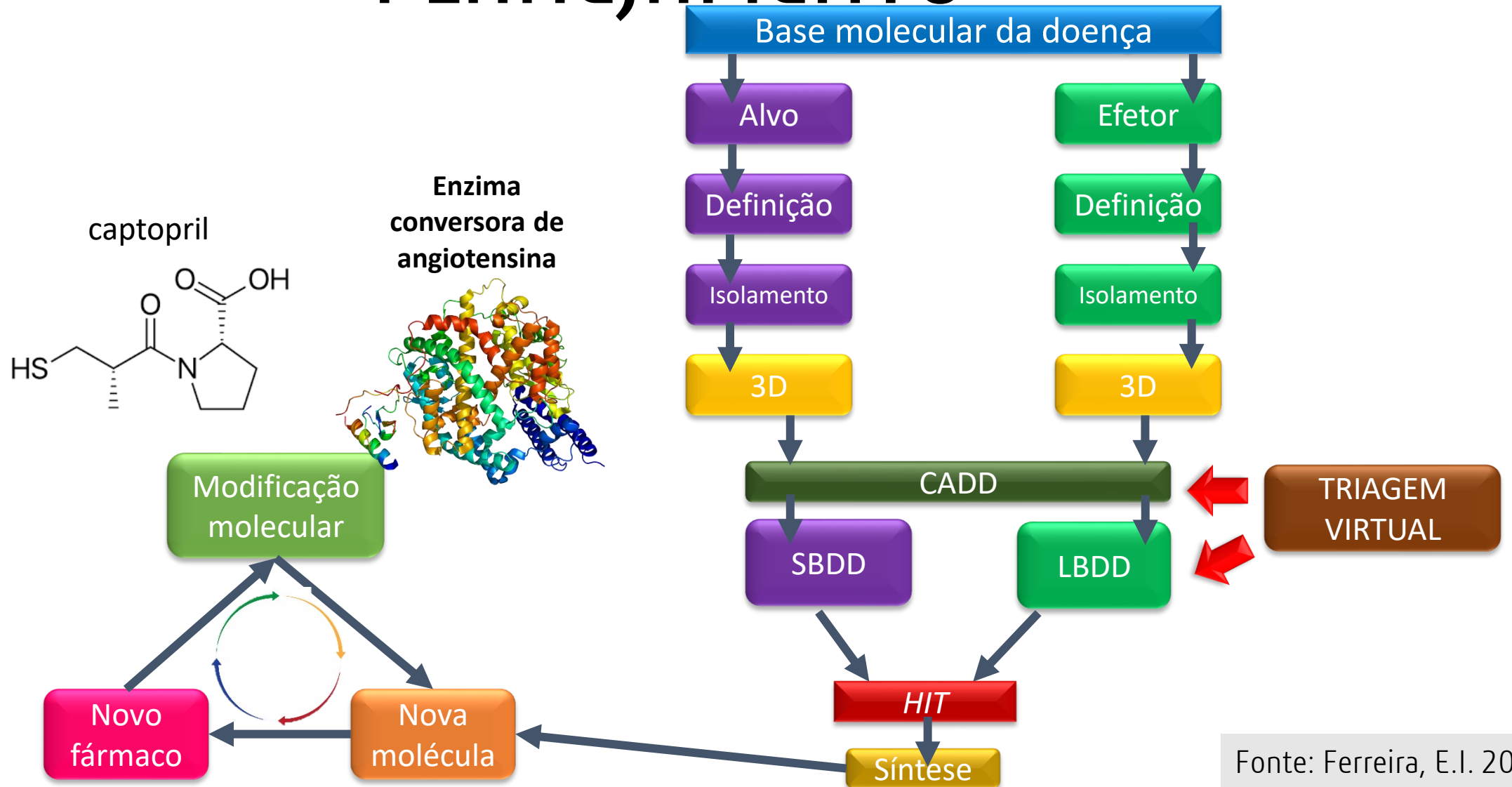


MODELAGEM MOLECULAR

- Ver a estrutura 3D de enzimas e ligantes;
- Manipular e simular interações;
- **Planejar novos ligantes.**



ABORDAGENS PARA PLANEJAMENTO



FERRAMENTAS

Expression analysis

Function prediction

Structure prediction

Targets

in silico Drug Discovery and Development

Docking

Molecular dynamics

QSAR

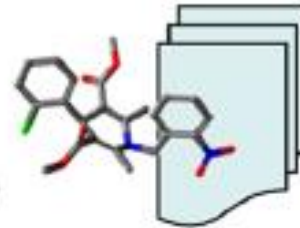
Virtual screening

Pharmacometrics

**PLANEJAMENTO DE
FÁRMACOS COM BASE NO
LIGANTE (LBDD)***

LIGAND-BASED DRUG DESIGN

PLANEJAMENTO COM BASE NO LIGANTE

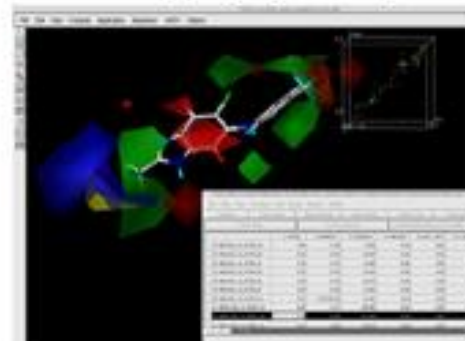
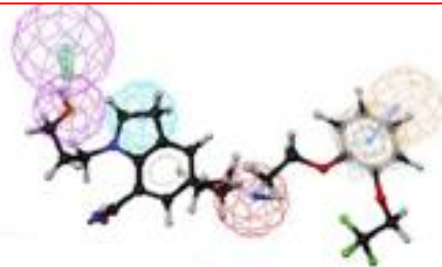


Ligand-based drug design
(LBDD)

Relações Quantitativas entre
Estrutura Química e
Atividade Biológica

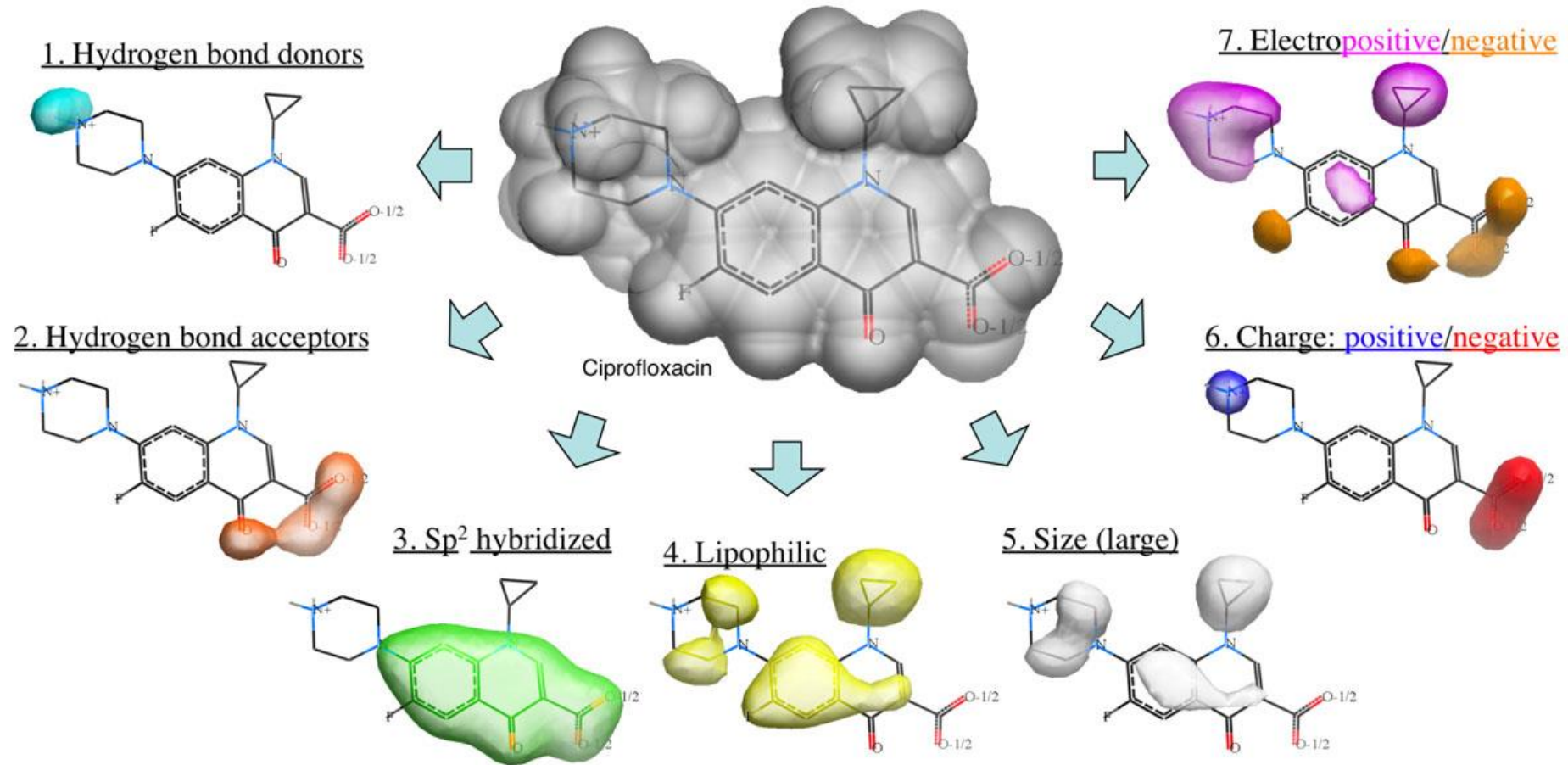
Quantitative structure-activity
relationship (QSAR)

Modelagem do farmacóforo



LIGAND-BASED DRUG DESIGN

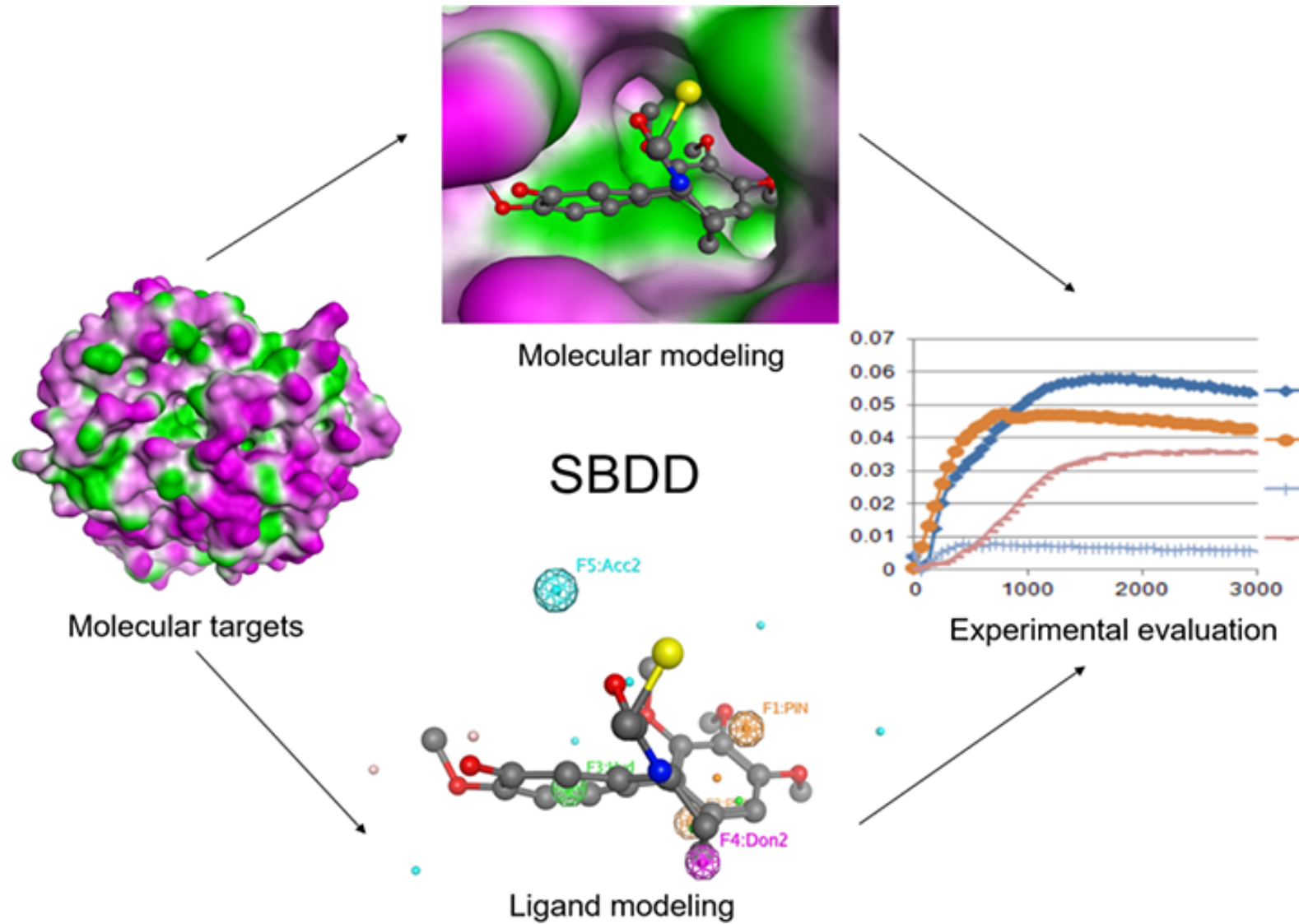
PLANEJAMENTO COM BASE NO LIGANTE



**PLANEJAMENTO DE
FÁRMACOS COM BASE NO
ALVO (SBDD)***

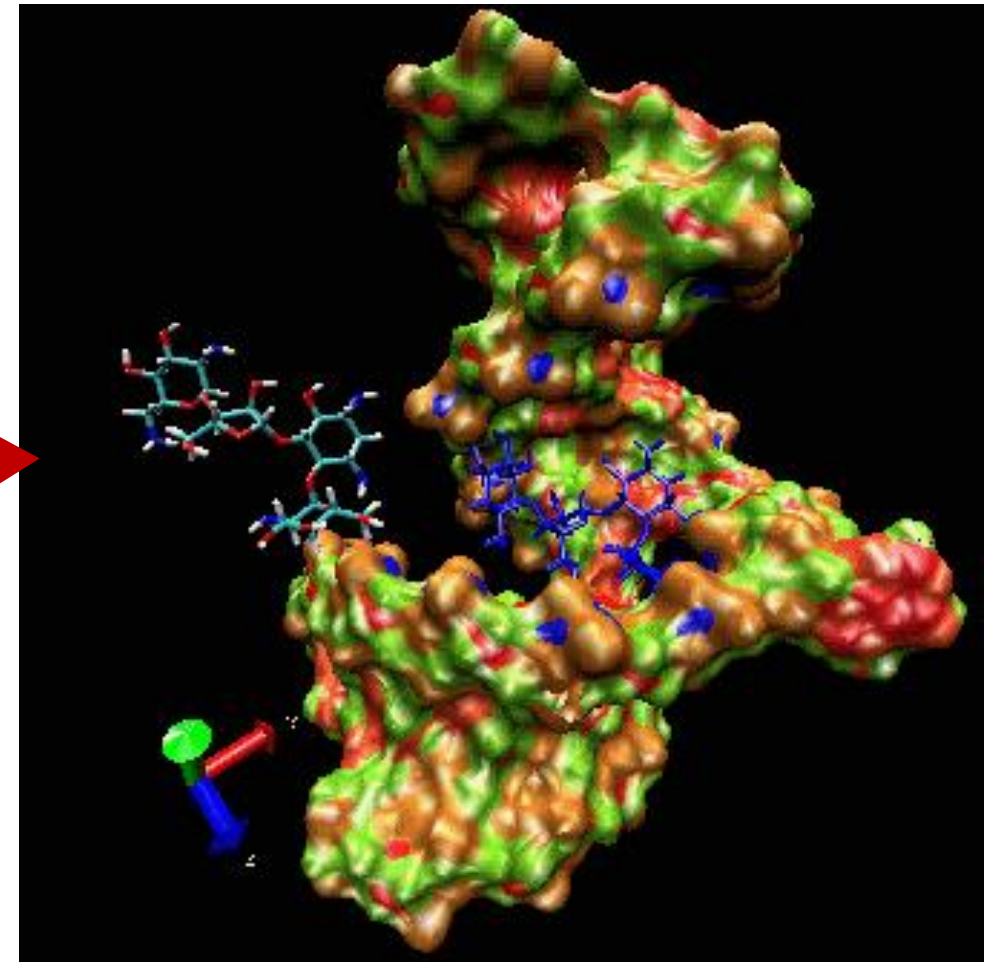
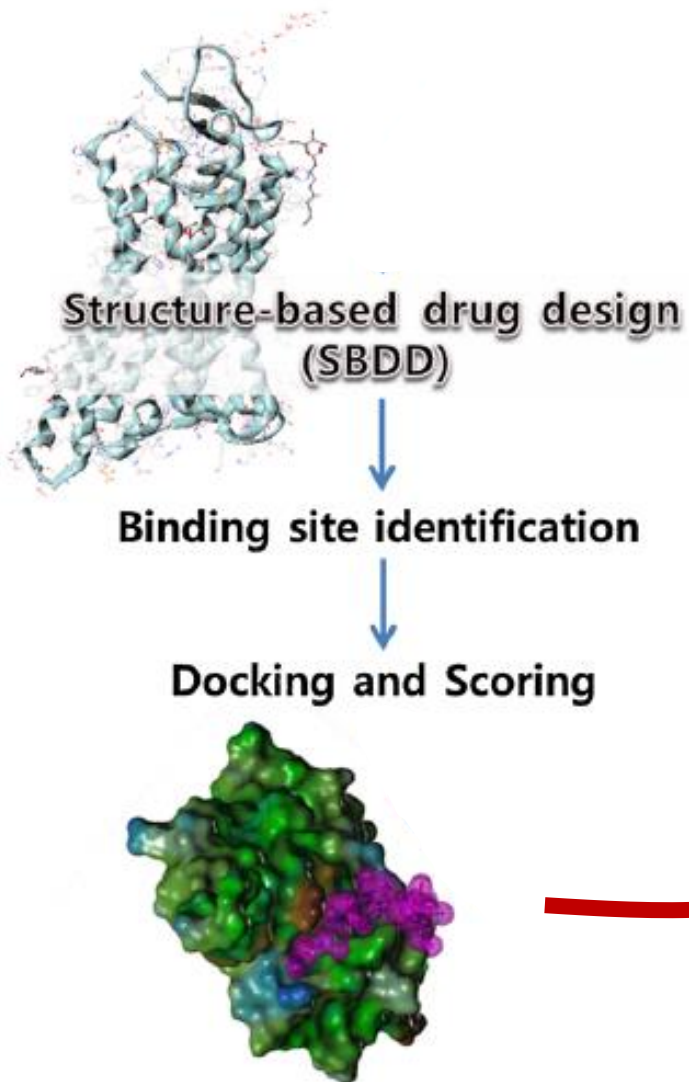
STRUCTURE-BASED DRUG DESIGN

PLANEJAMENTO COM BASE NO ALVO



STRUCTURE-BASED DRUG DESIGN

PLANEJAMENTO COM BASE NO ALVO



MODELAGEM MOLECULAR

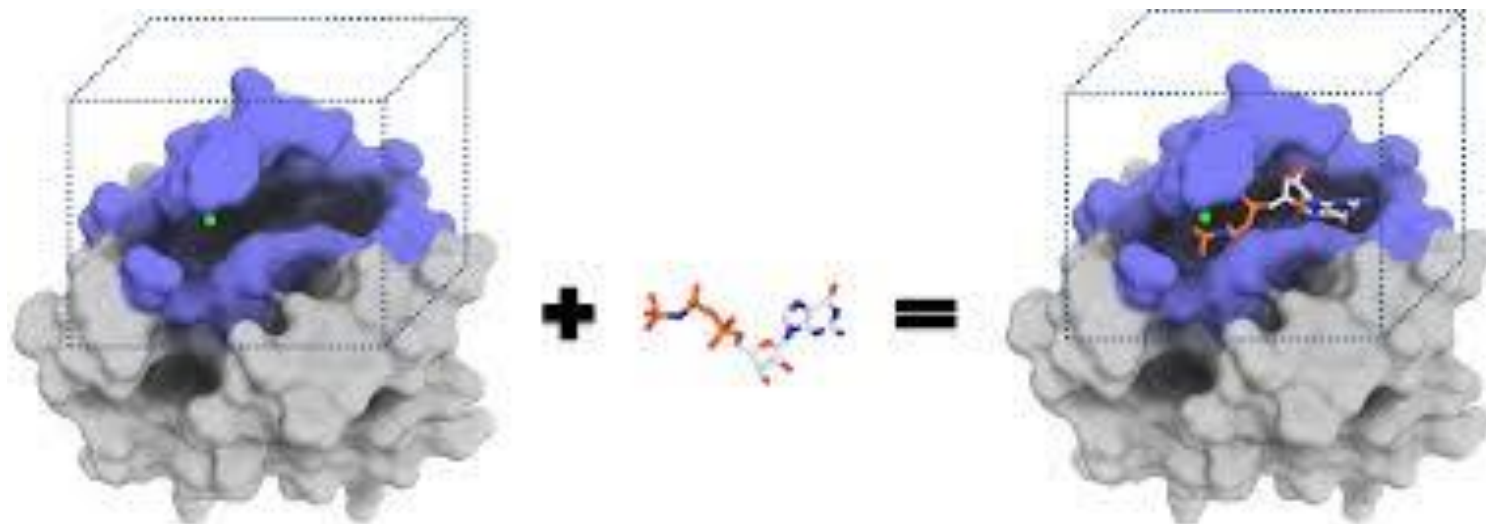
Docking



USP

João Vitor S.
Planejamento de fármacos

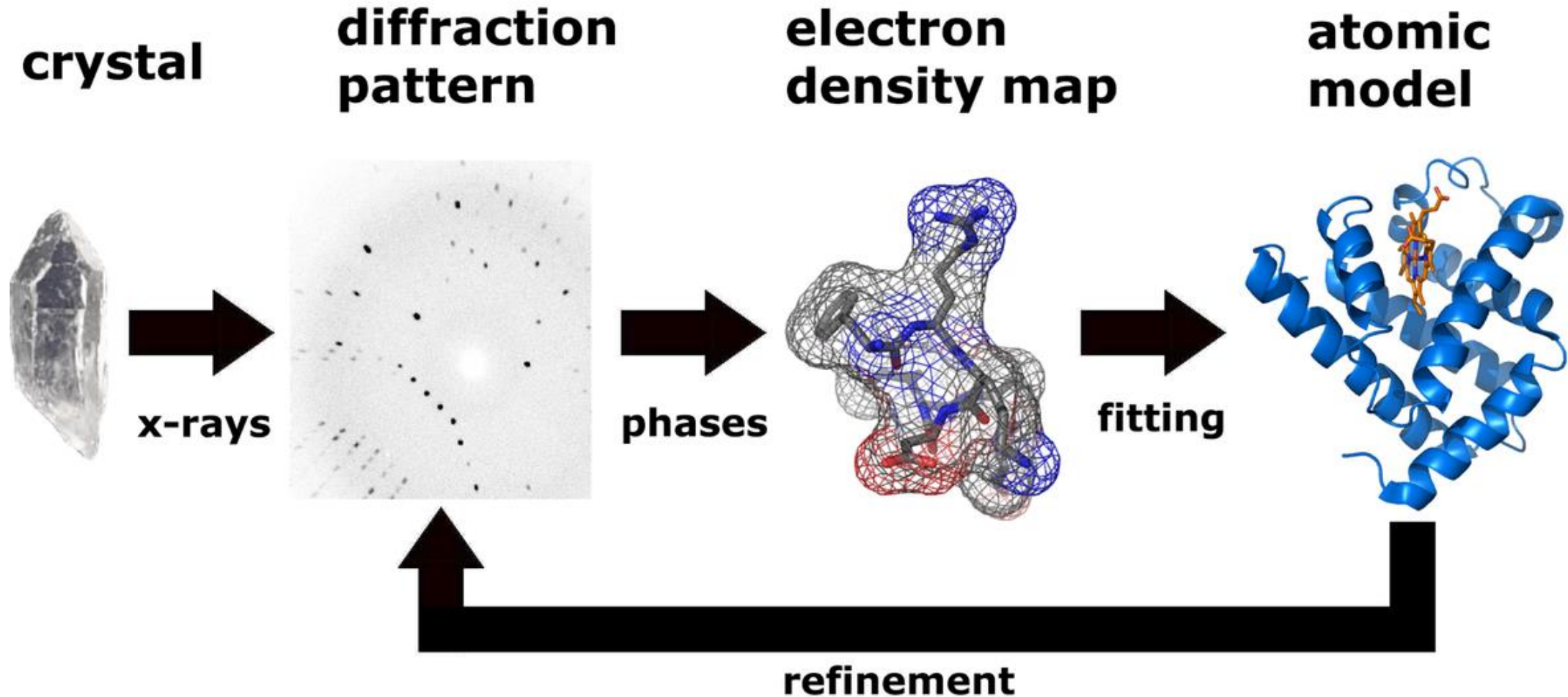
2024



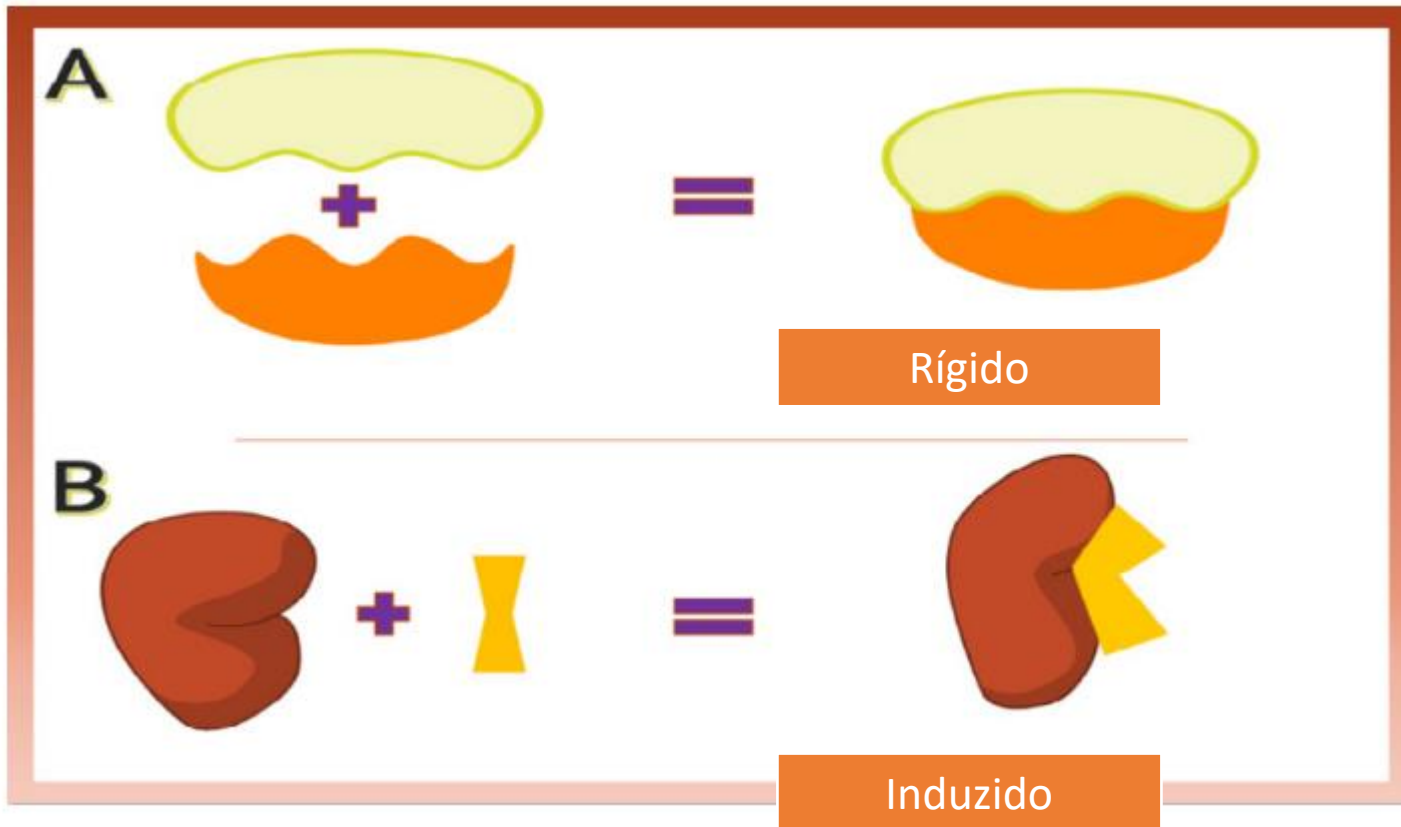
DOCKING MOLECULAR

O docking molecular consiste em prever a melhor posição e orientação de um ligante em comparação a outra molécula, formando um complexo estável.

DOCKING MOLECULAR



DOCKING MOLECULAR



- Ligante-proteína
- Proteína-proteína
- Baseado em campo de força (maioria) → energia potencial, termos torcionais, geometria de ligação, termos eletrostáticos e potencial de Lenard-Jones

DOCKING MOLECULAR

- Preparo do ligante e proteína
 - Protonação, add/remover água, remoção artefatos, minimizações, entre outros
- Definição do tipo de docking
 - Rígido ou flexível
- Tipo de busca conformacional
 - Estocástico ou sistemático
- Funções de pontuação: interações intermoleculares, solvatação, efeitos eletrostáticos e entrópicos
 - Baseado em campo de forças, empírico e baseado em conhecimento

Local ligante e conformação

DOCKING MOLECULAR PROGRAMAS

DOCK (Venkatachalam et al. 2003)

AutoDock (Österberg et al. 2002)

FlexX (Rarey et al. 1996)

Surflex (Jain 2003)

GOLD (Jones et al. 1997)

ICM (Schapira et al. 2003)

Glide (Friesner et al. 2004)

Cdocket, LigandFit (Venkatachalam et al. 2003)

MCDock, FRED (McGann et al. 2003)

MOE-Dock (Corbeil et al. 2012)

LeDock (Zhao and Caflisch 2013)

AutoDock Vina (Trott and Olson 2010)

rDock (Ruiz-Carmona et al. 2014)

UCSF Dock (Allen et al. 2015)

DOCKING MOLECULAR DIFERENÇAS

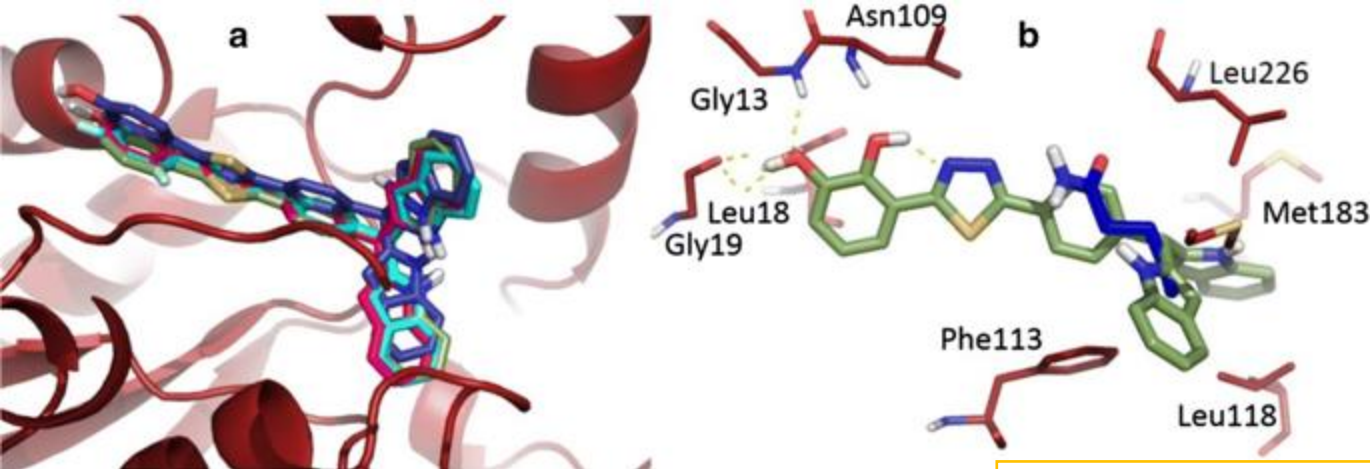
RÍGIDOS

FRODOCK ZDOCK MEGADOCK
SKEDOCC DOT
SOFTDOCK FLOG
 BiGGER
E outros

FLEXÍVEIS

AutoDock QXP
Affinity
FTDOCK
FLIPDock HADDOCK
 GOLD
ICM (International Computer Management)
E outros





DOCKING MOLECULAR ALGORÍTIMOS DE BUSCA

Sistemáticos

- ✓ Moléculas → fragmentos;
- ✓ Valores para cada grau de liberdade explorados de forma combinatória;
- ✓ Fragmentos inseridos no sítio ativo → ligante;
- ✓ Ex.: FleEx e DOCK 4.0.

Estocásticos

- ✓ Mudanças aleatórias;
- ✓ Explorar grau de liberdade (probabilístico);
- ✓ Não garante convergência;
- ✓ Algoritmo genético e Monte Carlo;
- ✓ Ex.: Autodock e GOLD.

Determinístico

- ✓ Estado final converge;
- ✓ Estabilidade;
- ✓ Mesmo estado;
- ✓ Uso de gradiente conjugado e dinâmica molecular.

$$\Delta G_{binding} = \Delta G_{vdw} + \Delta G_{Hbond} + \Delta G_{Deformation} + \Delta G_{Hydrofobic} + \Delta G_0$$

DOCKING MOLECULAR AVALIAÇÃO (RANQUEAMENTO)



Funções baseadas em campo de força

- ✓ Modelos físicos;
- ✓ Soma das energias interação ligante-alvo e energia interna do ligante;
- ✓ Pode ou não utilizar todos os termos de campo de força.

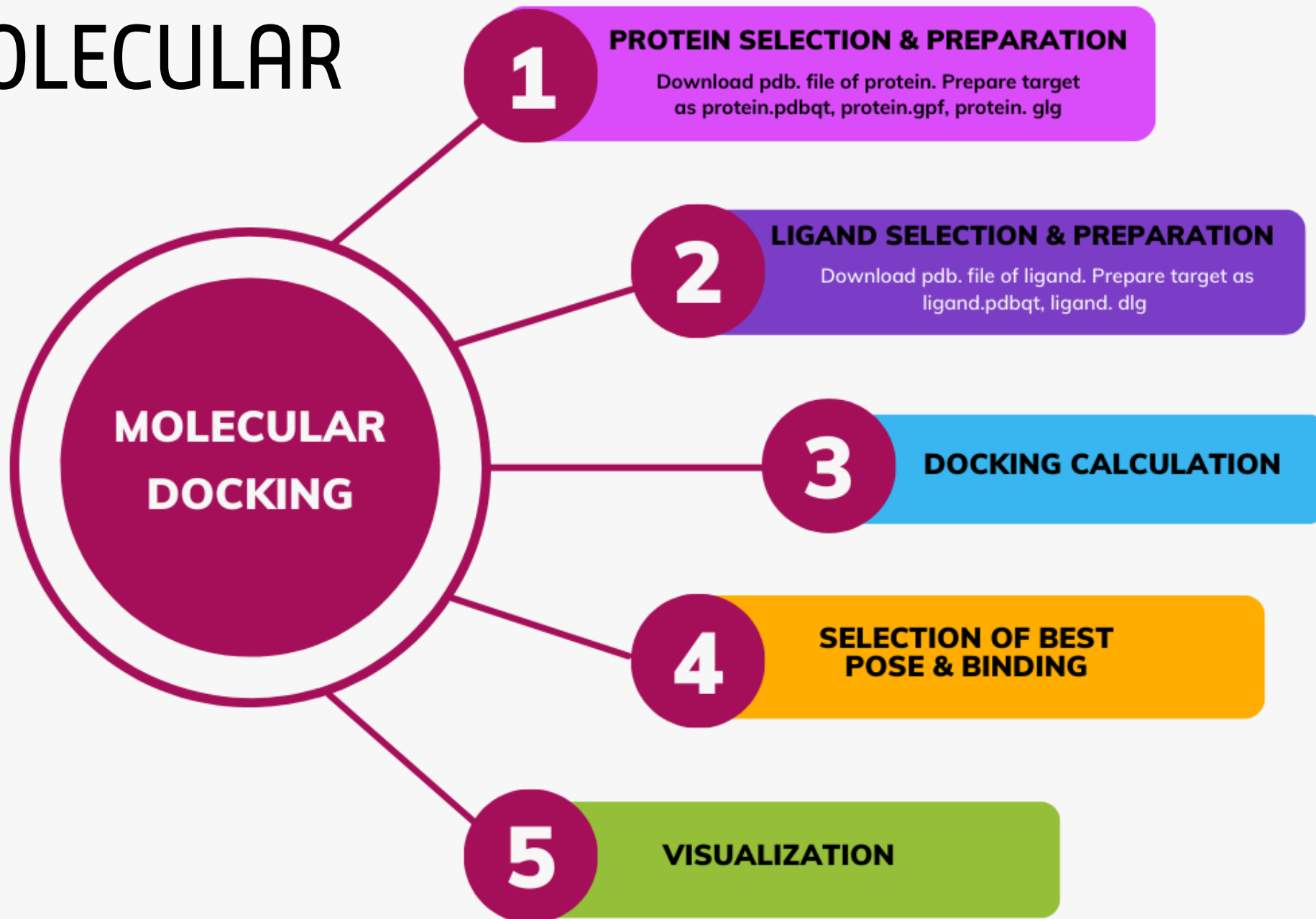
Funções baseadas em conhecimento

- ✓ Análise estatística do complexo cristalografado;
- ✓ Uso de dados átomo-átomo ligante-alvo;
- ✓ Mais específicos e modelos mais complexos;
- ✓ Alta dependência experimental.

Funções empíricas

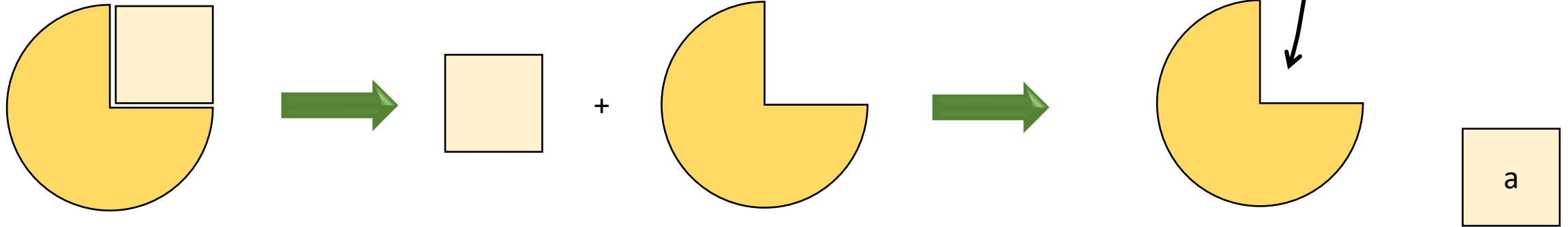
- ✓ Reprodução de dados experimentais;
- ✓ Energia ligação (K_i ou ΔG)
→ soma das variáveis não correlacionadas;
- ✓ Análise regressão a partir de dados experimentais;
- ✓ Pode ser decomposta.

DOCKING MOLECULAR FLUXO

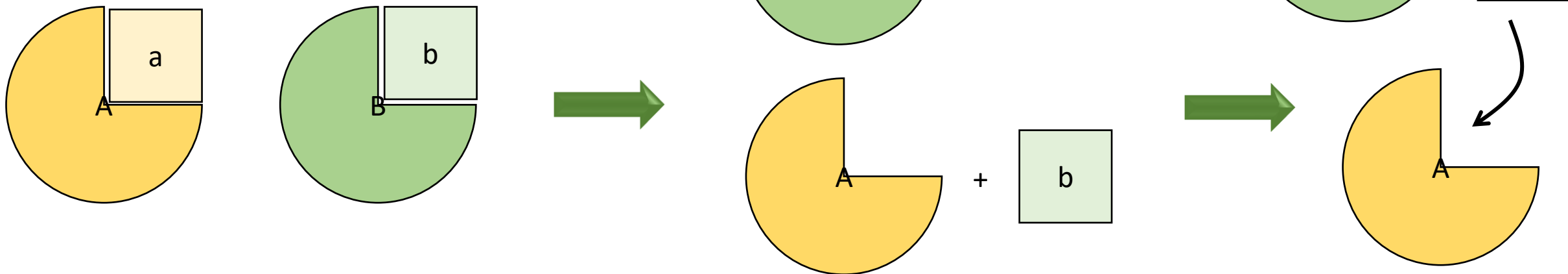


DOCKING MOLECULAR: VALIDAÇÃO

REDOCKING



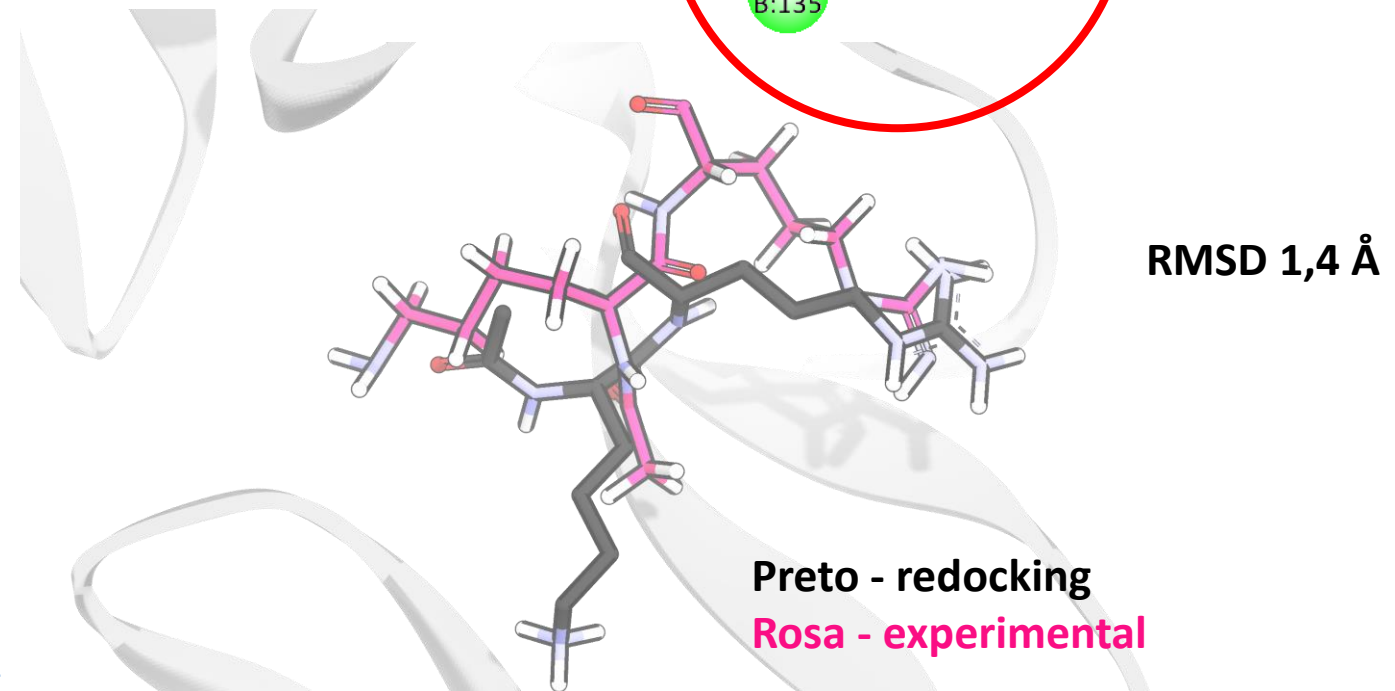
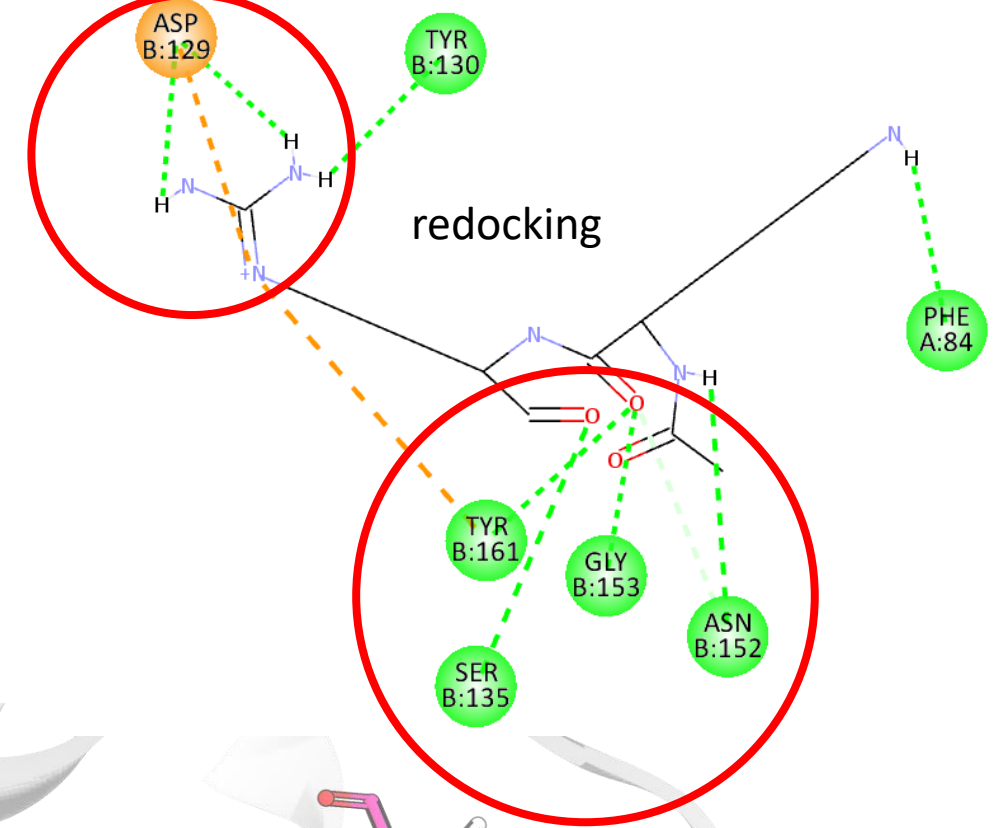
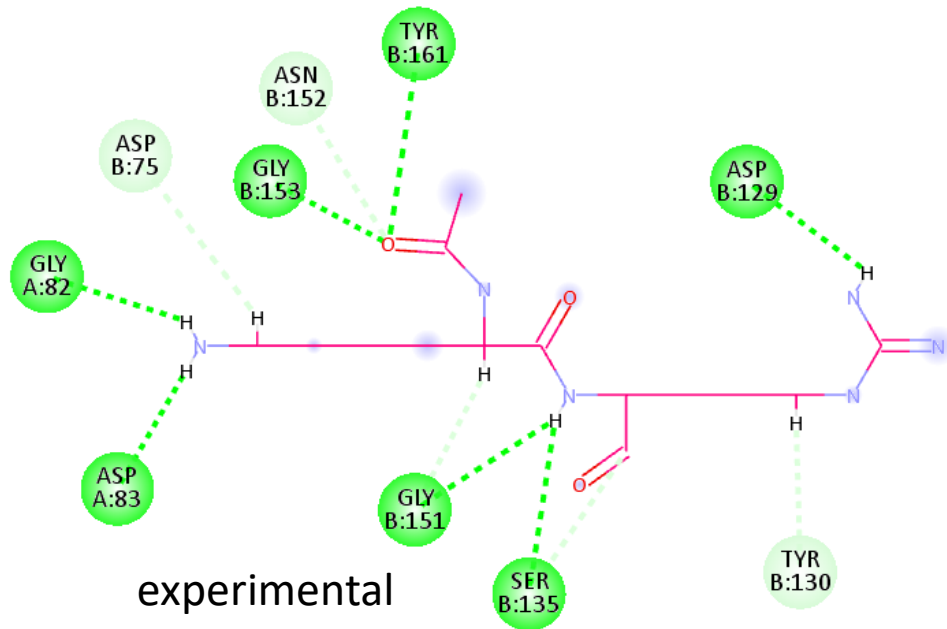
CROSS-DOCKING



DOCKING MOLECULAR: VALIDAÇÃO

Redocking

- RMSD: menor que 2.0 Å
- Interações semelhantes ao ligante experimental



MODELAGEM MOLECULAR

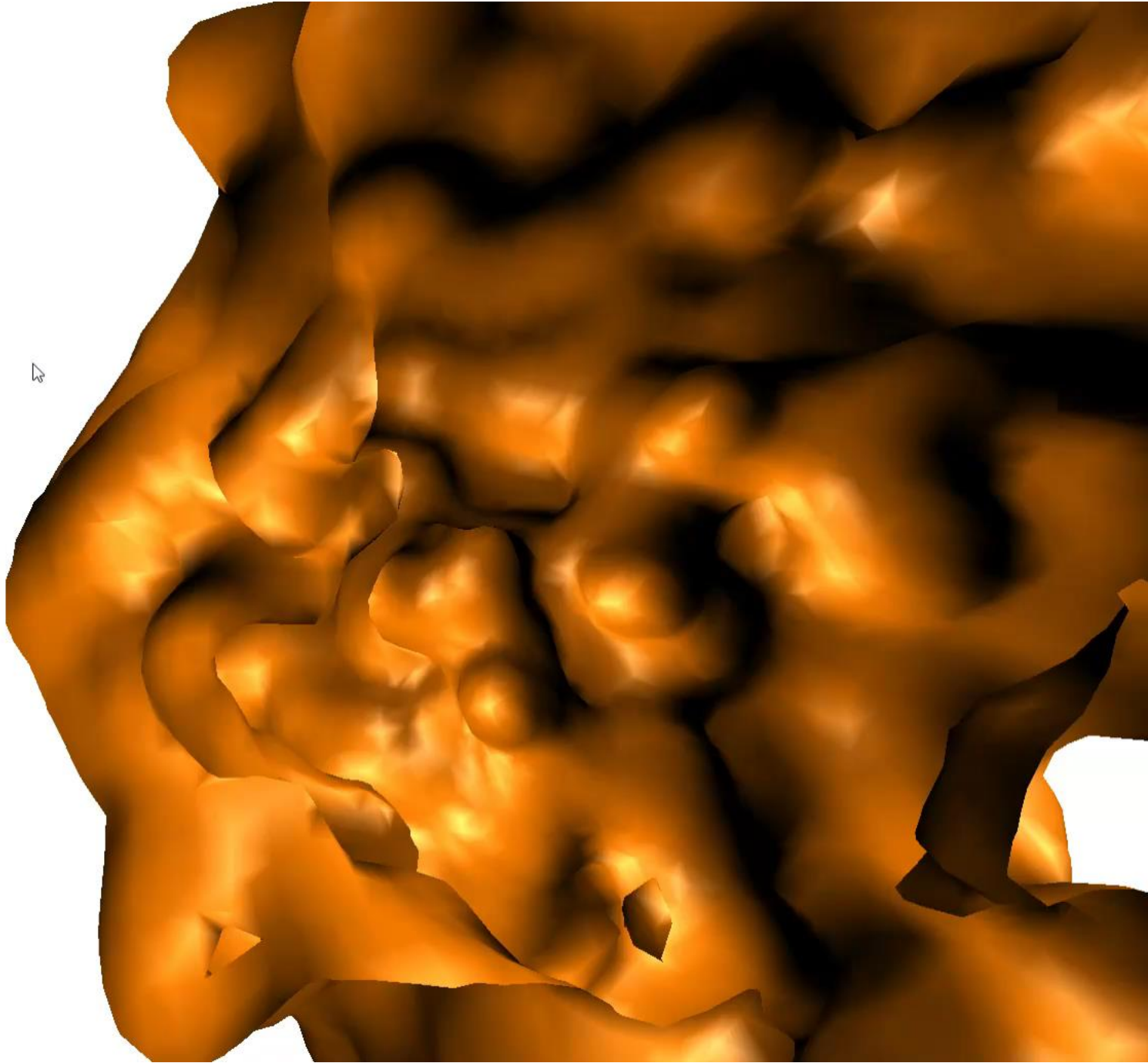
Dinâmica molecular



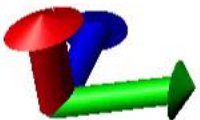
USP

João Vitor S.
Planejamento de fármacos

2024

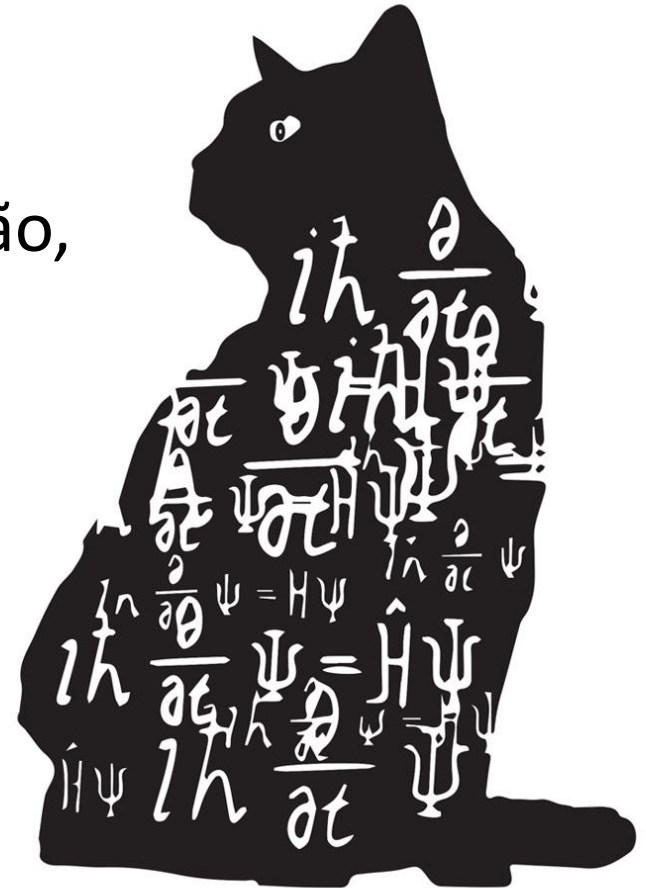
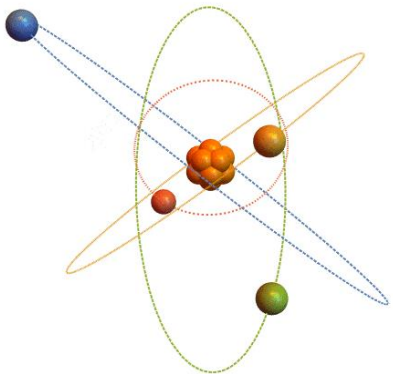


2



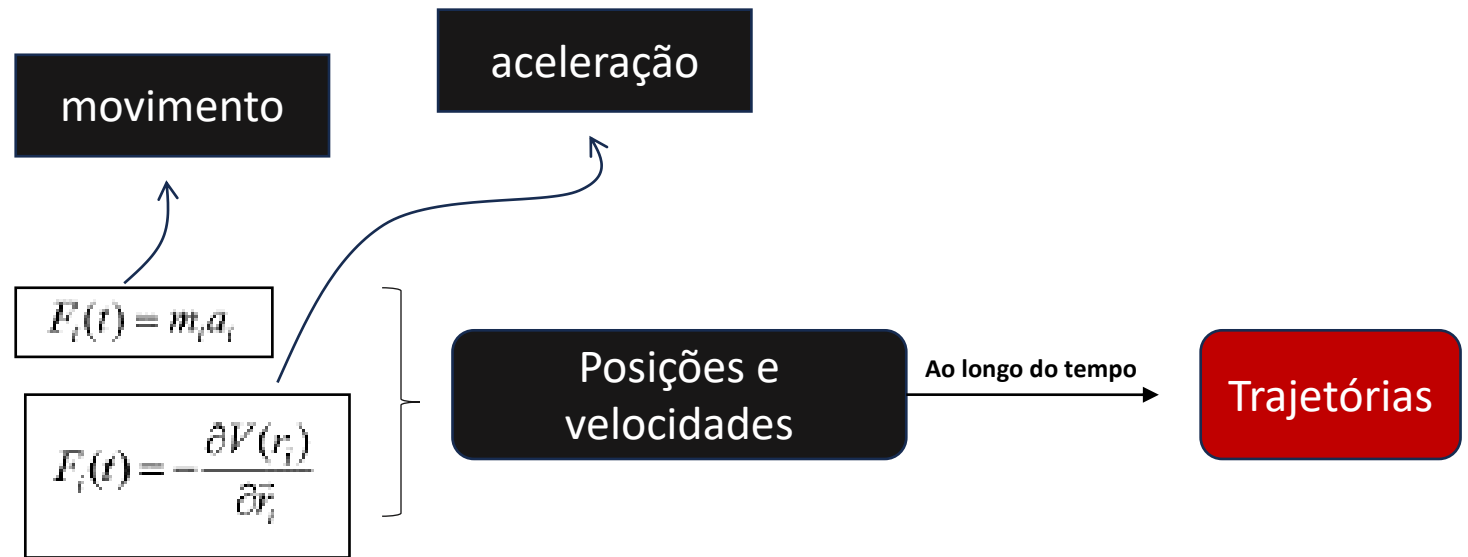
DINÂMICA MOLECULAR (DM)

- SBDD;
- MM, MM/QM ou MQ;
- Informações microscópicas sobre sistemas → estatística → propriedades macroscópicas: pressão, energia interna, volume, temperatura, entropia, energia livre e outras.



DM CLÁSSICA

- Cálculos passo a passo:

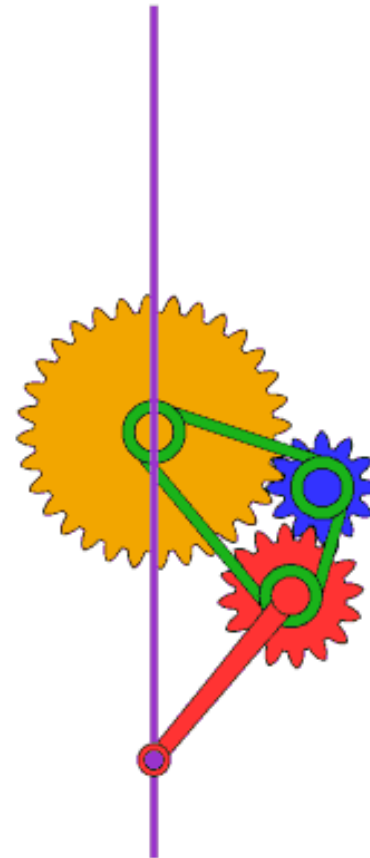


- F_i é a força que atua sobre cada partícula do sistema em um instante de tempo t , e a_i é a aceleração do átomo i de massa m_i ;
- **Posições e velocidades:** Cinética e energias potenciais;
- Repetidas vezes → **trajetórias.**



INTEGRAÇÃO DOS MOVIMENTOS

- Algoritmos → determinam novas posições (pelas vibrações das ligações);
 - Verlet, Beeman, *Leap-frog* e outros.



ESSEMBLE ESTATÍSTICO

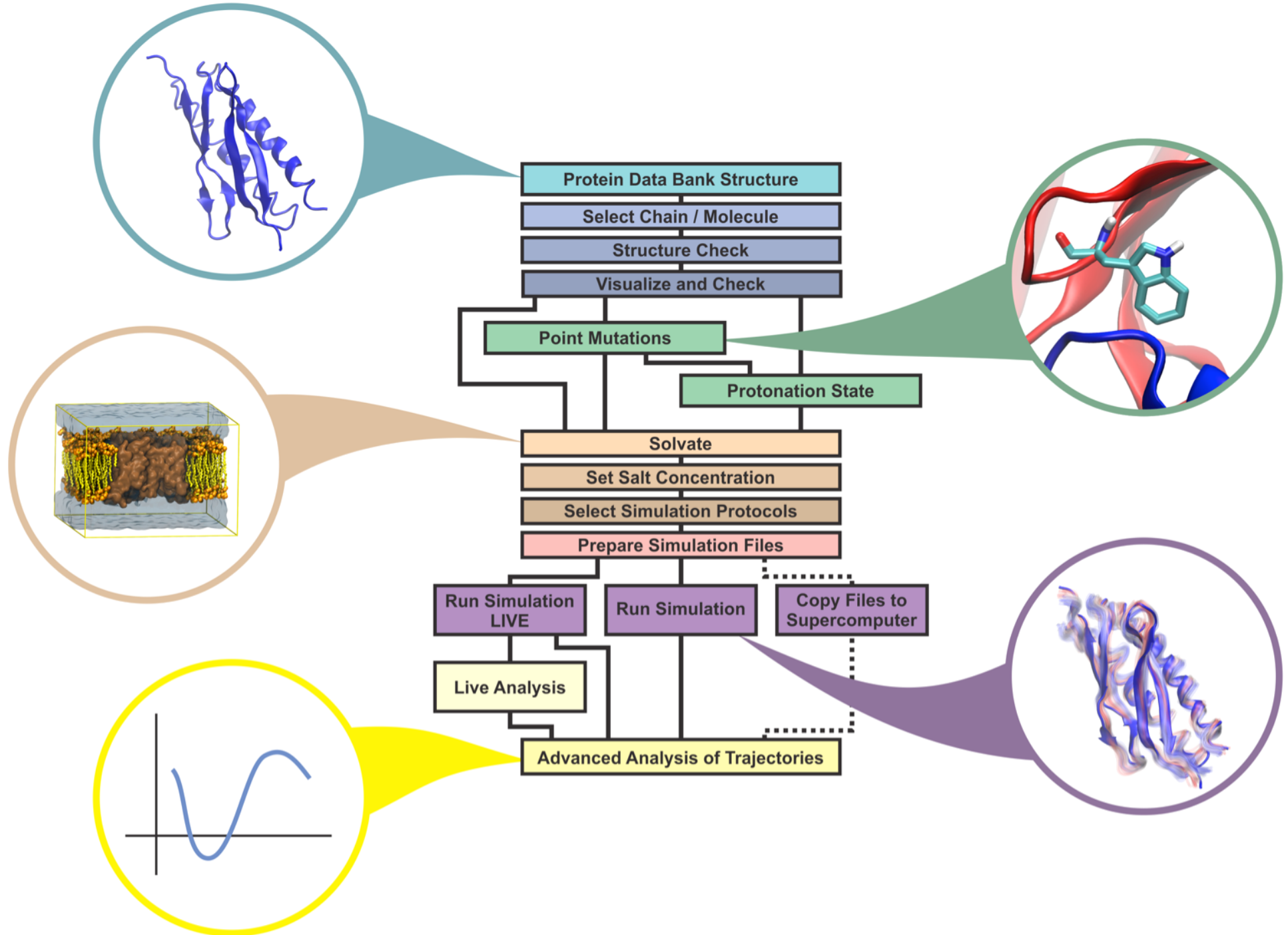
- Antes da simulação
- Configurações e propriedades → constantes (durante equações Newton)
- Microcanônico → número de partículas, volume e energia total constantes durante a simulação
- Outras opções → controla separadamente temperatura e pressão
 - *Grand*-canônico, canônico, isobárico-isoentalpico e isotérmico-isobárico

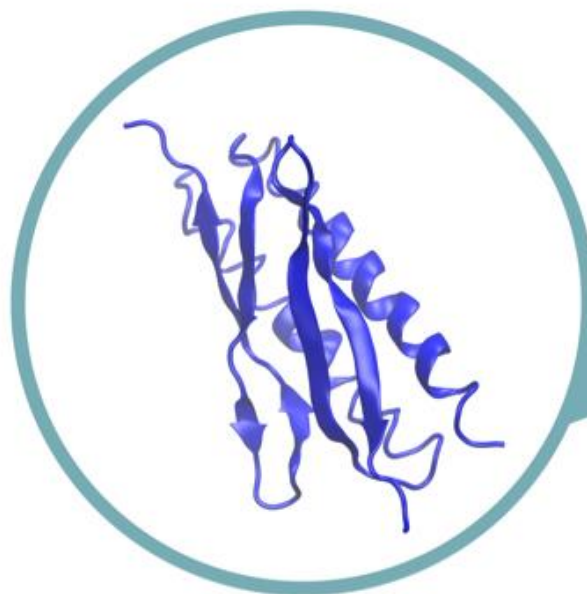
```
6 0 1 7
3 7 5 6 4 0 4 0 4
01 67 1 4 8 3 1 0 1 8 3
352 44 0 3 6 8 4 0 2 7 8 3 7
0 7 63 0 36 0 6 0 5 8 8 6 3 1
8 1 4 1 51 1 2 07 4 0 4 6 8 4
2 1 4 0 00 1 36 84 7 5 8 4
0 2 04 1 60 8 55 63 7 2 205
0 0 04 8 3 3 14 08 7 0 4 724
2 4 34 6 0 2 8 77 11 2 40 68 381
1 5 22 6 3 0 5 37 2 35 174 133
1 07 2 74 3 1 18 4 26 372 172
24 81 7 08 5 7 6 82 1 52 733 740
05 3 6 47 5 4 84 0 4 46 306 252
67 2 2 1 8 2 00 8 8 46 8 2 552
78 1 8 1 8 5 31 3 3 33 8 5 8 8
1 41 2 23 2 6 88 1 5 5 0 0 7 2
37 85 5 73 4 1 04 27 7 6 3 4 2 7
338 48 11 6 4 36 23 3 3 0 5 5 2
5 3 87 45 0 6 35 7 37 7 7 1 2
0 5 06 67 0 48 3 0 0 5 2 7
7 43 5 7 66 5 3 6 2 4 8
2 17 7 4 8 0 5 0 1 1
0 26 1 7 2 6 8 6 0
5 68 2 2 7 8 2 2
1 5 4 0 1
7 6 0
```

CONTROLE DA TEMP. E PRESSÃO

- Durante a simulação
- Termostato de Berendsen → banho térmico com temperatura T_0 fixa
- Velocidades ajustadas a energia cinética → temperatura
 - Nosé-Hoover e Nosé-Poincaré
- Berendsen também utilizado para controle pressão
 - Parrinello-Rahaman

```
6 0 1 7
3 7 5 6 4 0 4 0 4
01 67 1 4 8 3 1 0 1 8 3
352 44 0 3 6 8 4 0 2 7 8 3 7
0 7 63 0 36 0 6 0 5 8 8 6 3 1
8 1 4 1 51 1 2 07 4 0 4 6 8 4
2 1 4 0 00 1 36 84 7 5 8 4
0 2 04 1 60 8 55 63 7 2 205
0 0 04 8 3 3 14 08 7 0 4 724
2 4 34 6 0 2 8 77 11 2 40 68 381
1 5 22 6 3 0 5 37 2 35 174 133
1 07 2 74 3 1 18 4 26 372 172
24 81 7 08 5 7 6 82 1 52 733 740
05 3 6 47 5 4 84 0 4 46 306 252
67 2 2 1 8 2 00 8 8 46 8 2 552
78 1 8 1 8 5 31 3 3 33 8 5 8 8
1 41 2 23 2 6 88 1 5 5 0 0 7 2
37 85 5 73 4 1 04 27 7 6 3 4 2 7
338 48 11 6 4 36 23 3 3 0 5 5 2
5 3 87 45 0 6 35 7 37 7 7 1 2
0 5 06 67 0 48 3 0 0 5 2 7
7 43 5 7 66 5 3 6 2 4 8
2 17 7 4 8 0 5 0 1 1
0 26 1 7 2 6 8 6 0
5 68 2 2 7 8 2 2
1 5 4 0 1
7 6 0
```



Protein Data Bank Structure

Select Chain / Molecule

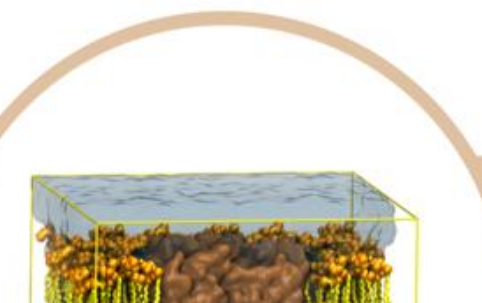
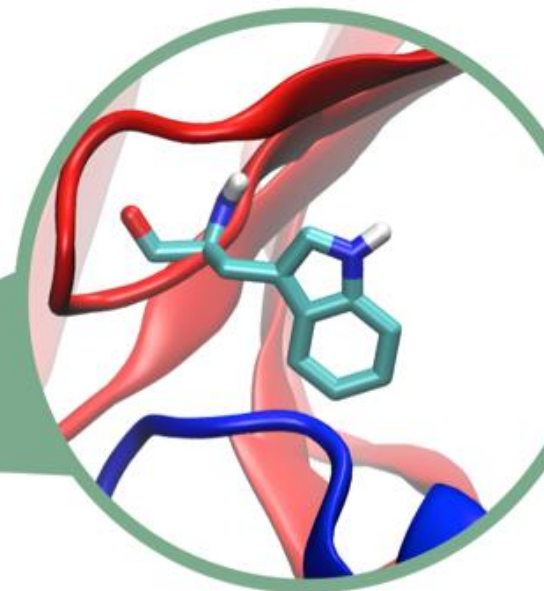
Structure Check

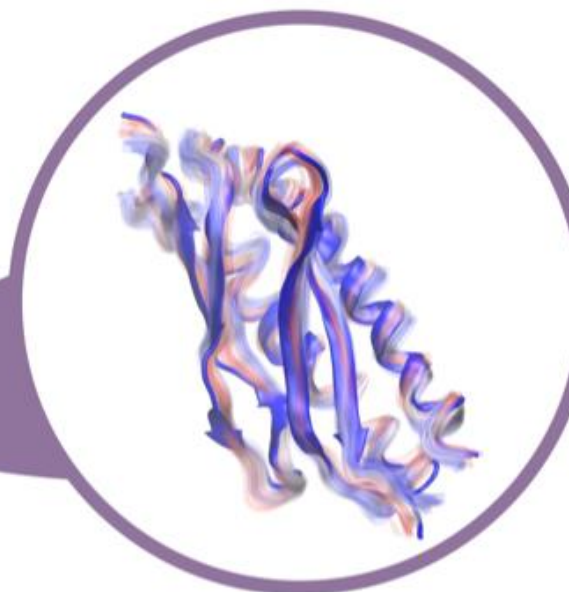
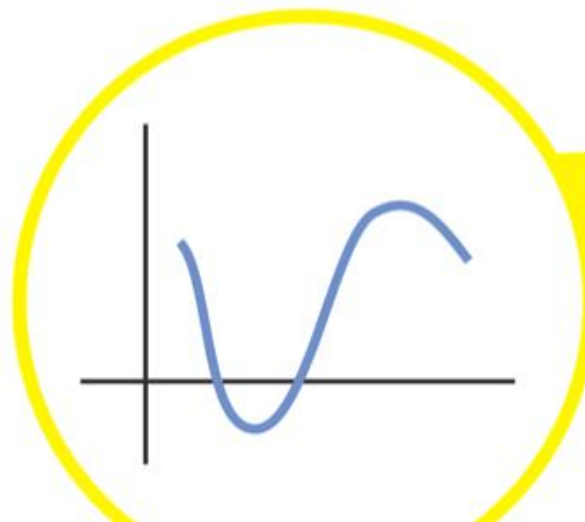
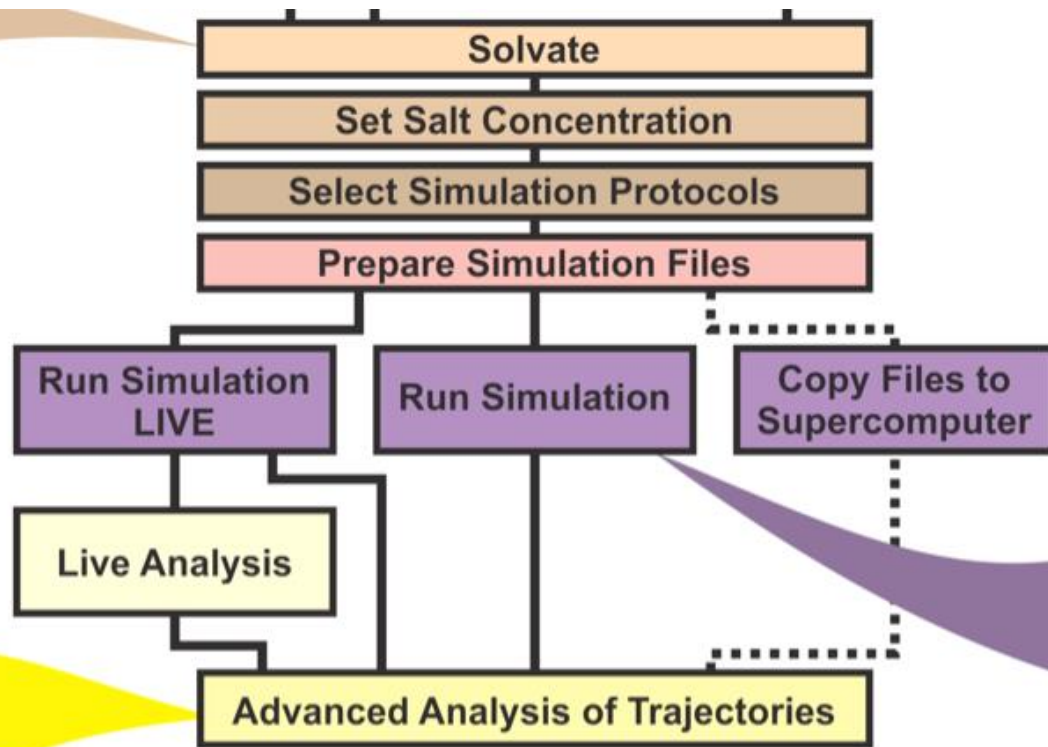
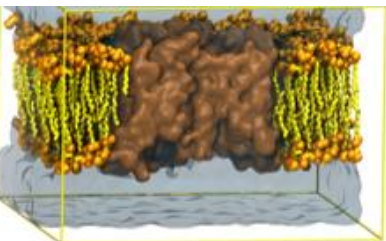
Visualize and Check

Point Mutations

Protonation State

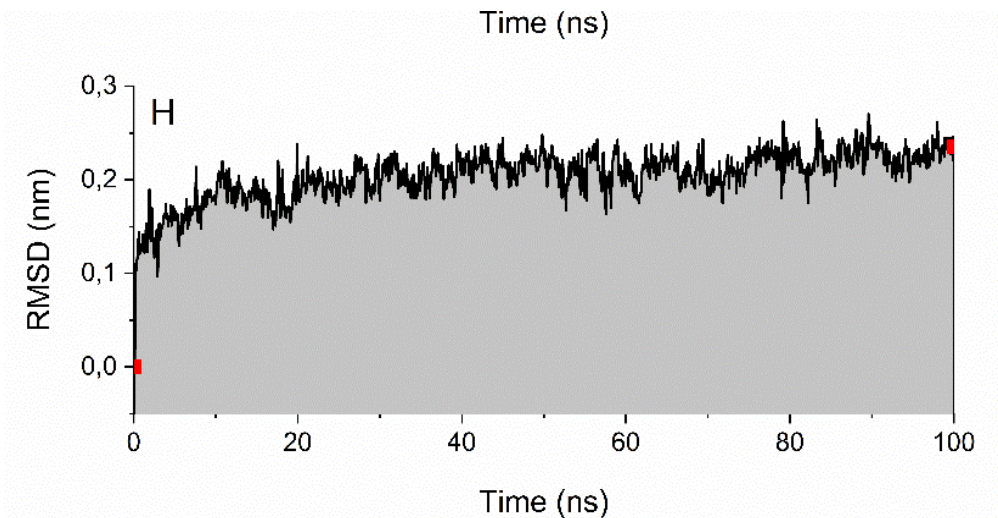
Solvate



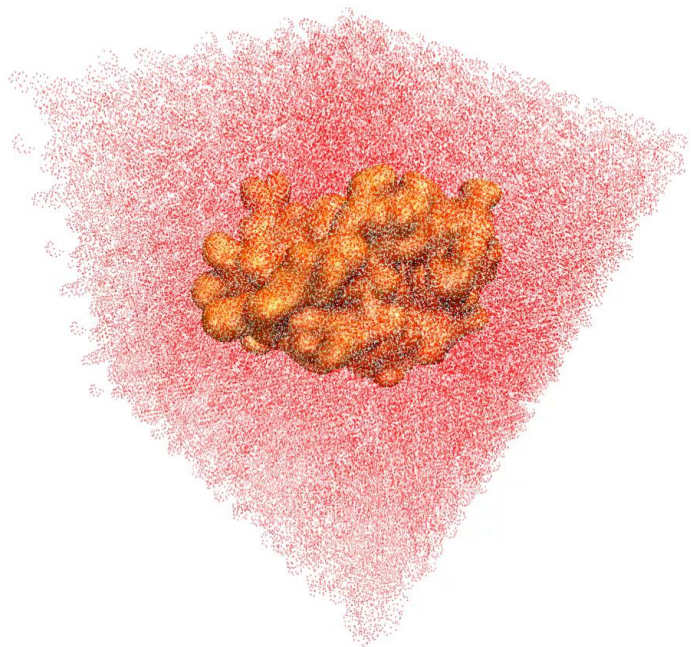


PRODUÇÃO DO SISTEMA E SIMULAÇÃO

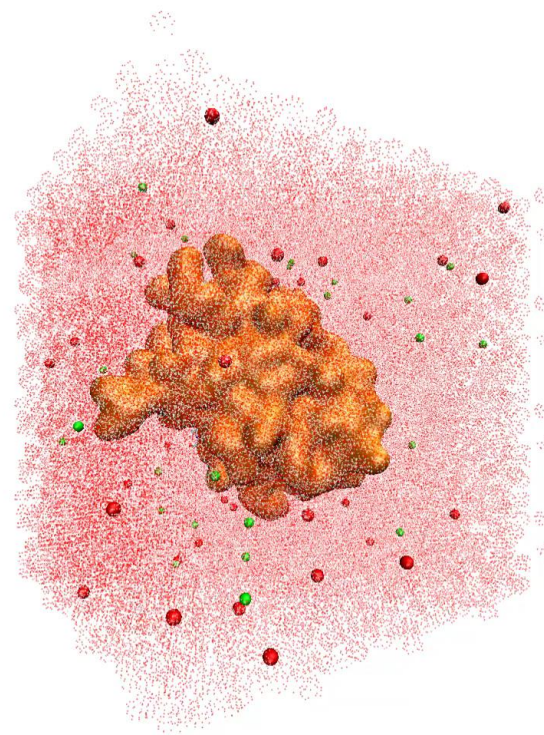
- Definição de caixa
 - Cúbica, a paralelepípedica e a octaédrica truncada
- Solvatação
- Estipular concentração iônica
- Preparação dos arquivos para simulação
- Minimização
 - Método *steepest descent*, o método dos gradientes conjugados e o método de Newton-Raphson
- Equilíbrio do sistema (pouca variação RMSD)
- **Simulação**



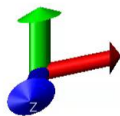
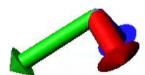
0,1 a 0,5
nanômetros

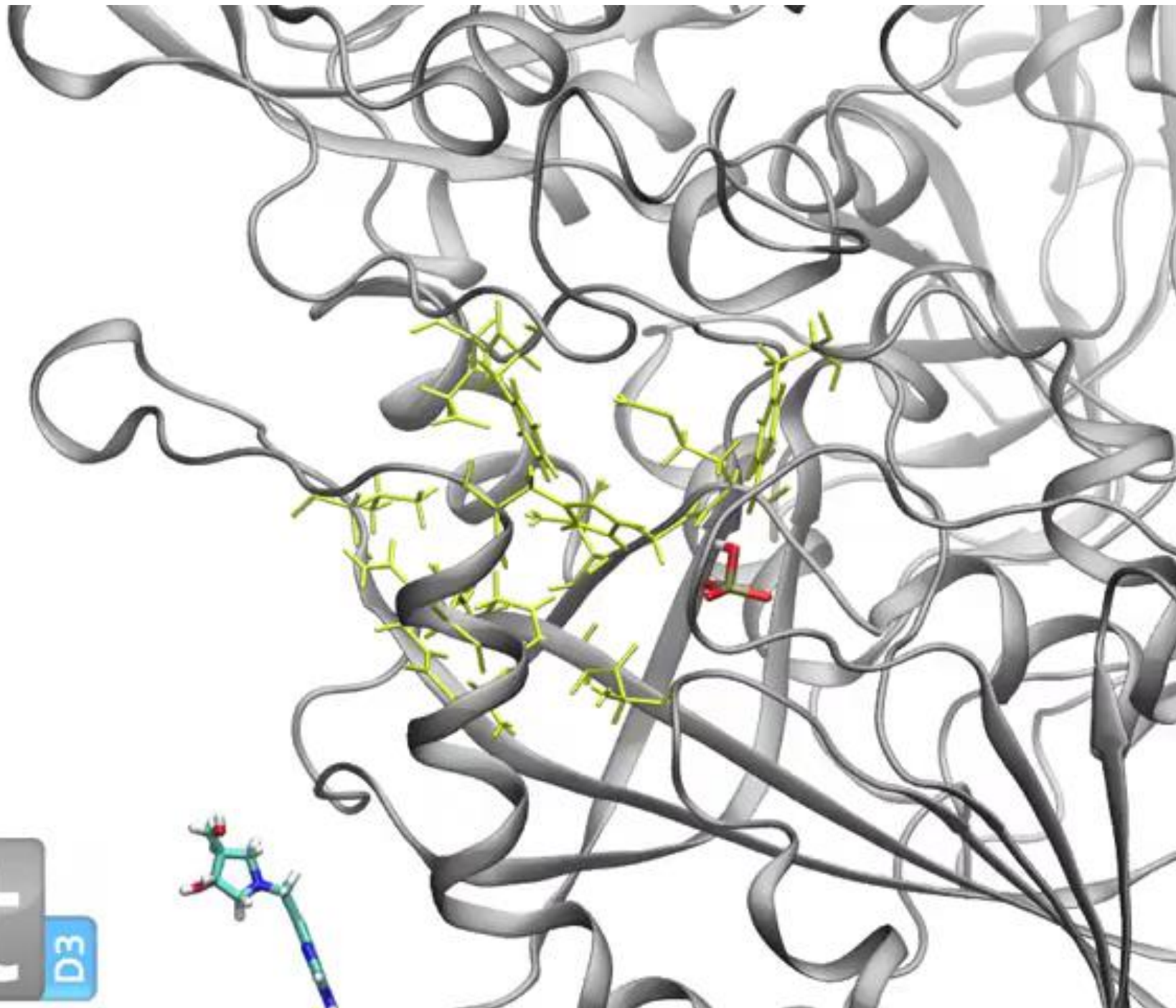


Sistema+água

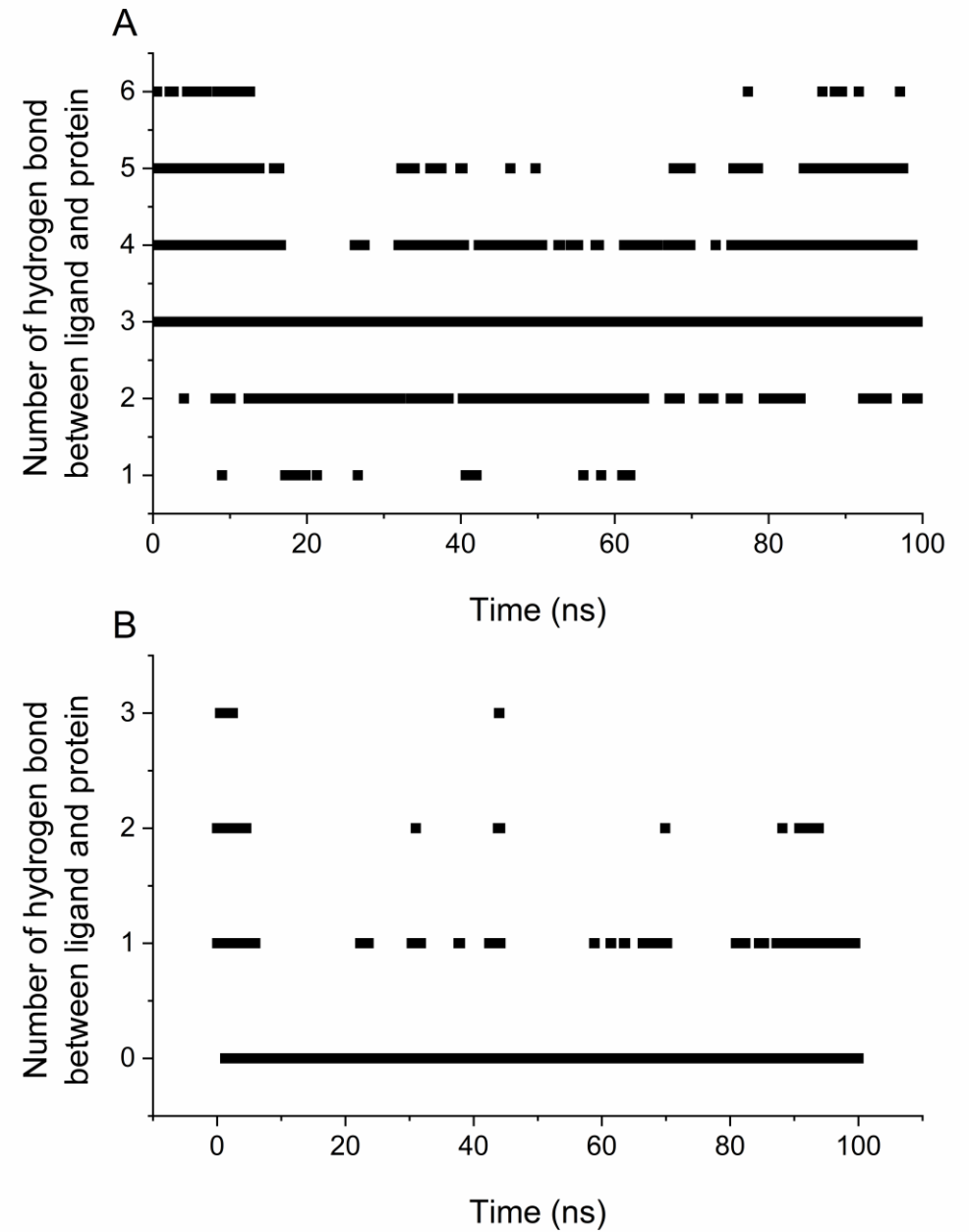
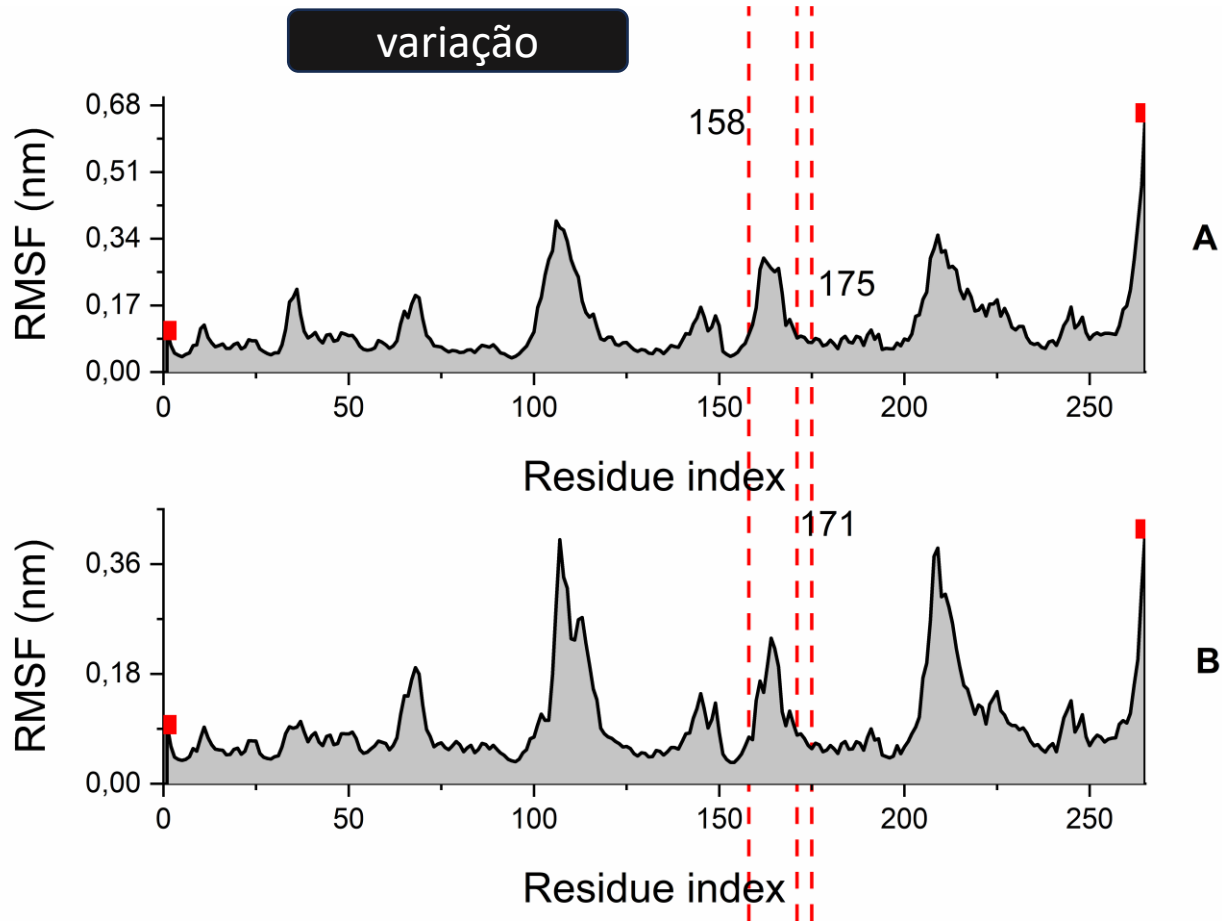


Sistema+água+íons



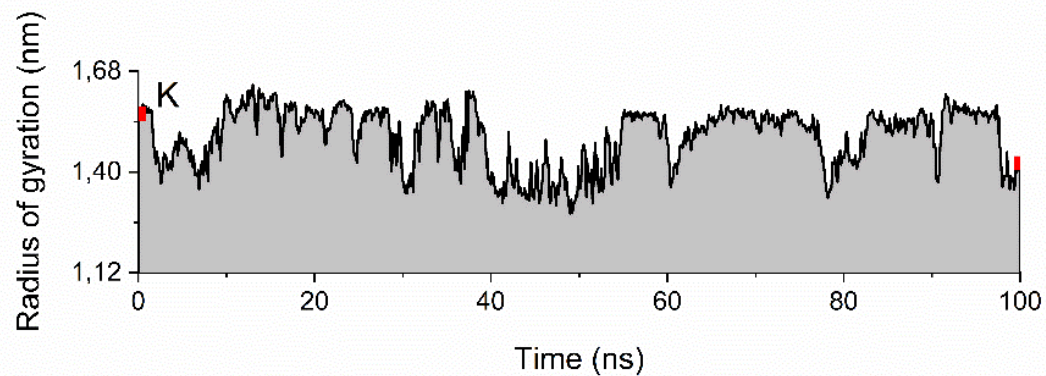
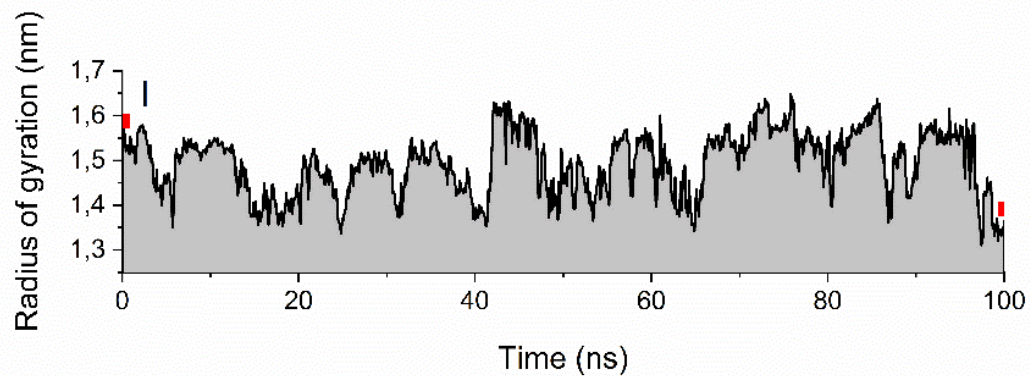


ANÁLISES/RESULTADOS

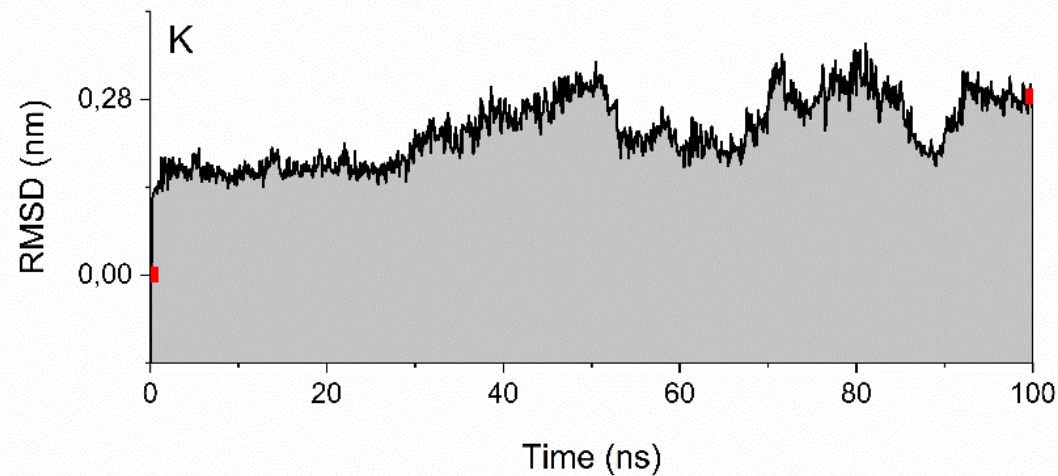
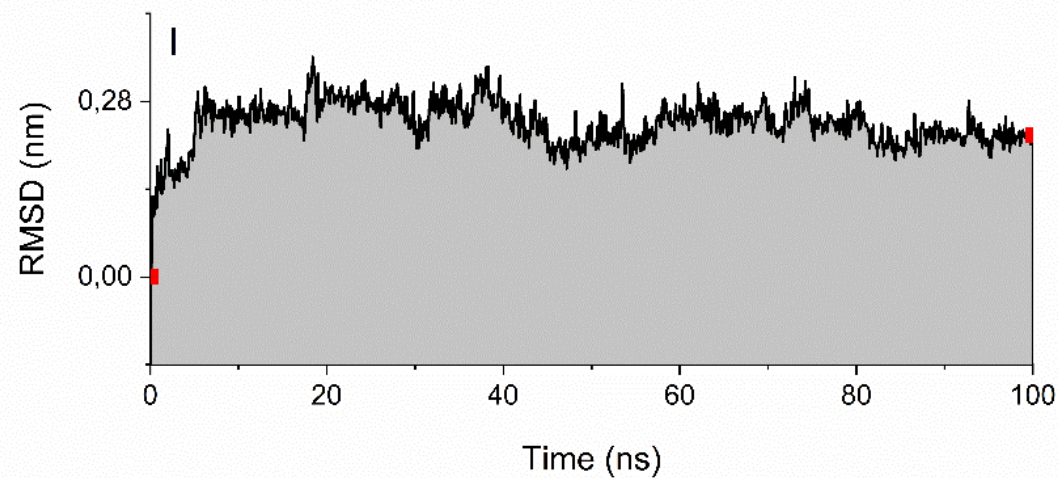


ANÁLISES/RESULTADOS

compactação



conformação



ANÁLISES/ RESULTADOS

$$\Delta G_{bind} = \Delta H - T\Delta S$$

Peptide	ΔG binding (kcal/mol)	ΔG binding (SD)	Energy (kJ/Mol)	Solvation Energy (kJ/Mol)
1	18.31	6.02	-24.22	-851.13
4	15.59	9.75	-18.15	-691.25
5	43.87	10.32	-480.09	-338.59
6	-15.43	9.67	-640.30	-428.08
7	-9.54	6.75	-679.87	-328.41
15	-9.37	8.31	-9.59	-785.31
20	-44.88	10.81	-59.07	-601.69

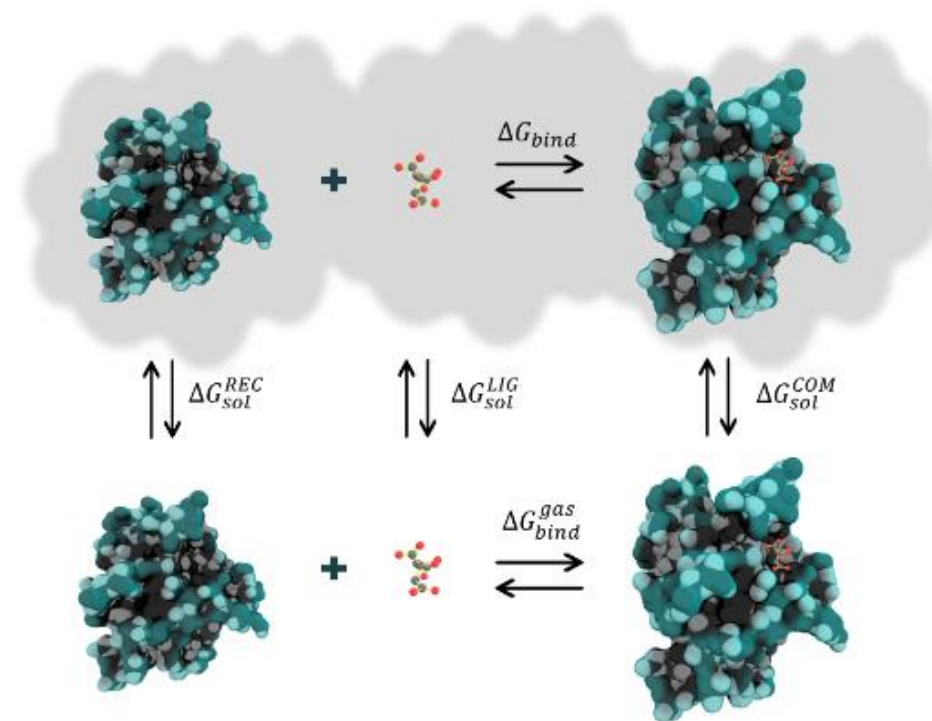
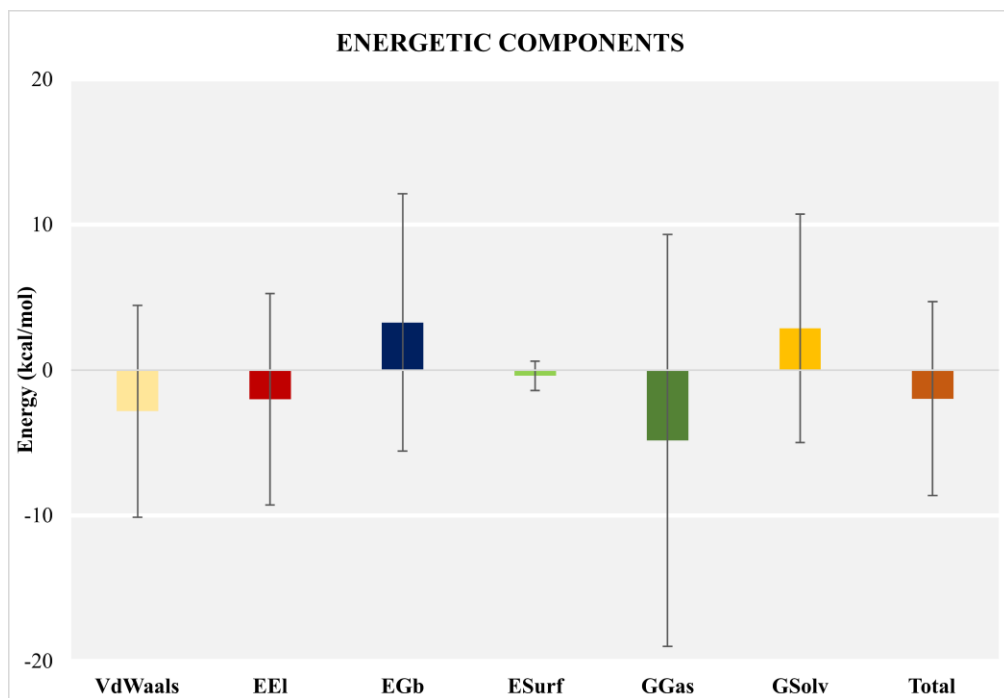


Figure 1. Thermodynamic cycle for binding free energy calculations

UTILIZAÇÃO NO PLANEJAMENTO DE FÁRMACOS

- Flexibilidade
- Fatores externos: solvente, temperatura e pressão → estabilidade do complexo
- Ativação/desativação de alvos
- Complementaridade ligante-alvo → otimização



OBRIGADO

